FACULTÉ MIXTE
DE
MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE MARSEILLE

N° 88

Réactions Immunologiques dans la Leishmaniose

THESE

présentée et publiquement soutenue devant la Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de Marseille

le 28 juin 1961

PAR

Sylviane DUNAN

Née le 18 février 1934, à Marseille

Diplômée de Médecine Tropicale
Diplômée de Sérologie

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MEDECINE

Examinateurs de la Thèse	M. le Professeur J. RANQUE	*Président*
	M. le Professeur P. LAVAL	*Assesseurs*
	M. le Professeur J. TAMALET	
	M. le Professeur R. DEPIEDS	

Imprimerie M. LECONTE
98, Cours Lieutaud, 98
MARSEILLE
— 1961 —

Réactions Immunologiques dans la Leishmaniose

FACULTÉ MIXTE
DE
MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE MARSEILLE

N°

Réactions Immunologiques dans la Leishmaniose

THESE

présentée et publiquement soutenue devant la Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de Marseille

le 28 juin 1961

PAR

Sylviane DUNAN

Née le 18 février 1934, à Marseille

Diplômée de Médecine Tropicale
Diplômée de Sérologie

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MEDECINE

Examinateurs de la Thèse	M. le Professeur J. RANQUE	*Président*
	M. le Professeur P. LAVAL	*Assesseurs*
	M. le Professeur J. TAMALET	
	M. le Professeur R. DEPIEDS	

Imprimerie M. LECONTE
98, Cours Lieutaud, 98
MARSEILLE
— 1961 —

PERSONNEL DE LA FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE MARSEILLE

Doyen : G. MORIN — *Assesseur :* J. DELPHAUT

Secrétaire principal : P. MOUCHET — *Bibliothécaire :* Mlle PERRIN

Secrétaire principal honoraire : J. COMTE.

Professeurs honoraires : MM. AUDIBERT, BELTRAMI, BREMOND, JOYEUX, MONGES, MOIROUD, RIMATTEI, ROCHE, CHAUVIN MATTEI

PROFESSEURS

Anatomie	GRISOLI
Anatomie appliquée et Chirurgie expérimentale	HENRY
Anatomie pathologique	GASTAUT
Bactériologie et Pathologie générale	BRAHIC
Biochimie médicale	LISSITZKY
Botanique et Cryptogamie	PELLISSIER
Cardiologie clinique et expérimentale	JOUVE
Chimie	DUMAZERT
Chimie analytique	ARNOUX
Chimie médicale	DERRIEN
Chimie minérale	MOURGUE
Clinique chirurgicale	CARCASSONNE
Clinique chirurgicale	LAMY
Clinique chirurgicale	De VERNEJOUL
Clinique chirurgicale infantile et orthopédique	SALMON
Clinique de Chirurgie thoracique	DOR
Clinique d'Endocrinologie	VAGUE
Clinique exotique	BLANC
Clinique des maladies du système nerveux	CREMIEUX
Clinique médicale	AUDIER
Clinique médicale	POINSO
Clinique médicale thérapeutique	OLMER
Clinique des Maladies infectieuses	RAYBAUD
Clinique des maladies des voies digestives et de la nutrition	RECORDIER
Clinique médicale infantile	GIRAUD
Clinique neuro-chirurgicale	PAILLAS
Clinique obstétricale et gynécologique	CHOSSON
Clinique ophtalmologique	JAYLE
Clinique oto-rhino-laryngologique	APPAIX
Clinique de Stomatologie	MARONNEAUD
Clinique urologique	N...
Histologie	PICARD
Hygiène et Médecine sociale	SAUTET
Matière médicale	BALANSARD
Médecine expérimentale	DONNET
Médecine légale et Médecine du Travail	MOSINGER
Parasitologie	RANQUE
Pathologie chirurgicale	LENA
Pathologie interne	N...
Pharmacologie	MERCIER F.
Pharmacie chimique et Toxicologie	VIGNOLI
Pharmacie galénique	DELPHAUT
Physiopathologie des voies respiratoires	LAVAL
Physiologie	MORIN
Physique médicale	DUBOULOZ
Thérapeutique	PIERI

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Professeurs sans chaire

MM. ROUX
GREBUS

M. MERCIER J.

Maîtres de Conférences Agrégés

MM. BERNARD Pierre
BOURRET
CORRIOL
CRISTAU
DEPIEDS
DESANTI

MM. GAMBARELLI
GEVAUDAN
PASTOR
PAYAN
STAHL
TAMALET

Agrégés en exercice

MM. BERARD
BERNARD R.
BONNAL
CHARPIN
CHAUVIN
COMITI
DALMAS
DEVIN
FARNARIER

MM. GERARD
LEGRE
MOUREN
ORSINI
REBOUD
SARLES
SERMENT
SIMONIN
TEMIME
TRIFAUD

Agrégés libres

MM. BERTHIER
FIGARELLA
GRANJON
IMBERT
MONGES H.

MM. OLLIVIER
OURGAUD
PAOLI

Chargé des fonctions de Maître de Conférences

Physiologie ..... M. ZWIRN

Chargé des fonctions d'Agrégé

Clinique des Maladies nerveuses ..... M. BOUDOURESQUES
Clinique de Stomatologie ..... M. LACHARD
Médecine légale ..... M. GRAS

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547028_0059

A MES PARENTS

A MA FAMILLE

A MES AMIS

A Monsieur le Professeur J. RANQUE

Professeur de Parasitologie

La confiance que vous m'avez témoignée en m'accueillant dans votre laboratoire et en me donnant ce travail m'a profondément touchée.

Vous m'avez appris que la recherche biologique est l'œuvre d'un patient et méticuleux effort.

Par votre enseignement, vos conseils et plus encore par votre exemple, vous avez su me préparer à exercer honnêtement et scrupuleusement mon métier.

Soyez assuré de ma sincère admiration et de mon profond attachement.

A Monsieur le Professeur P. LAVAL

Professeur de Physiopathologie des voies respiratoires

Au cours de mes années d'étude, j'ai eu le privilège de bénéficier de votre enseignement dont j'ai tiré le plus grand profit. Je vous en remercie et tiens à vous exprimer toute ma reconnaissance ainsi que ma respectueuse gratitude.

A Monsieur le Professeur J. TAMALET

Professeur Agrégé à la Faculté de Médecine

J'ai toujours suivi vos conférences avec le plus vif intérêt. Vous m'avez inculqué les premières notions de sérologie, qui m'ont été très utiles lors de ce travail. Je vous remercie vivement d'avoir accepté de siéger dans ce Jury.

A Monsieur le Professeur R. DEPIEDS

Professeur Agrégé à la Faculté de Médecine

En témoignage de sincère reconnaissance pour l'honneur que vous me faites d'accepter de juger ce travail.

A Monsieur le Professeur P. GIRAUD

Professeur de Clinique Médicale Infantile

Dont les travaux sur le kala-azar font autorité et furent les premiers à associer l'Ecole marseillaise à l'étude de cette affection méditerranéenne.

A Mademoiselle A. FAURE

Sa participation à nos recherches et l'aide précieuse qu'elle m'a apportée ont grandement servi à l'élaboration de cette thèse. Qu'elle soit assurée de ma réelle gratitude et de ma sincère amitié.

A Messieurs H. et J. CABASSU

Docteurs Vétérinaires

Ils nous ont permis d'effectuer une grande partie de notre expérimentation. Nous leur devons une profonde reconnaissance pour l'accueil aimable et bienveillant que nous avons toujours reçu chez eux.

A mes Maîtres de la Faculté et des Hôpitaux

NOTION DE LEISHMANIOSE

La notion de leishmaniose est née le jour où l'on a pu identifier morphologiquement les parasites trouvés en 1903 par LEISHMAN puis par DONOVAN, dans les lésions de kala-azar, à l'agent pathogène du bouton d'Orient, décrit par BOROVSKY en 1898 et par WRIGHT en 1903.

La découverte par VIANNA, en 1911, de protozoaires analogues dans certaines ulcérations cutanéo-muqueuses observées en Amérique tropicale, allait compléter cette famille étiologique.

Toutes ces parasitoses, à expressions cliniques si variables, sont dues à des flagellés appartenant au genre *Leishmania*, compris dans la famille des *Trypanozomidés*. Ce genre est caractérisé par une évolution des parasites sous forme de leishmania dans les cellules du système réticulo-endothélial des vertébrés réceptifs et sous forme de leptomonas dans le tube digestif de certains arthropodes, les phlébotomes en particulier, ou *in vitro* dans les milieux de culture utilisables.

La morphologie de ces parasites est à peu près la même, qu'on s'adresse à *L. donovani*, *L. tropica*, *L. brasiliensis*, ou même à la forme leishmania du *T. cruzi*. Seule peut-être une différence de taille a pu être observée : les *L. tropica* seraient pour PAROT, DONATIEN et LESTOQUARD, légèrement plus grandes que *L. donovani* (4 à 5 μ au lieu de 2 à 3) [79].

Les formes leptomonas étudiées en culture sont identiques elles aussi et on peut difficilement, sur simple examen microscopique, affirmer qu'il s'agit du parasite du kala-azar plutôt que de celui du bouton d'Orient ou même simplement d'un parasite non pathogène issu d'euphorbe ou d'invertébré.

Cependant E. CHATTON, étudiant les aspects culturels d'un leptomonas de puce de chien, observe des formes hélicoïdales analogues à celles de parasite d'euphorbe *(L. davidi)*, mais que l'on ne retrouve jamais chez les parasites des vertébrés supérieurs [20].

D'autre part, si les leptomonas d'euphorbe ou d'insecte poussent facilement sur milieu liquide au sang, il n'en est pas de même pour *L. donovani* et *L. tropica* que l'on ne

peut entretenir que sur milieu N.N.N. Ce milieu mis au point successivement par Novy, Neal et Nicolle est une gélose au sang de lapin. C'est le milieu utilisé le plus couramment. L'ensemencement se fait dans l'eau de condensation qui s'amasse au fond du tube.

Il existe toute une série de modifications de ce milieu initial. Kriukova utilise le sang digéré artificiellement, que l'on peut conserver ensuite en ampoules jusqu'à l'incorporation dans la gélose. A l'Université hébraïque, on se sert de gélose molle, tandis que Row prépare un liquide composé de sang défibriné de lapin additionné de 8 à 10 fois son volume d'eau distillée et d'une trace de glucose.

Tels sont les caractères communs des leishmania.

Cependant la clinique et l'épidémiologie ont permis d'individualiser deux sortes de maladies dues à ces flagellés :

1) Les leishmanioses cutanées ou cutanéo-muqueuses, comprenant le bouton d'Orient, dû à *L. tropica*, et la leishniose forestière américaine dont l'agent pathogène est *L. brasiliensis.*

2) Les leishmanioses viscérales ou kala-azar, occasionnées par *L. donovani.*

Mais entre ces deux manifestations extrêmes : le kala-azar méditerranéen, strictement viscéral, et le bouton d'Orient, atteinte cutanée pure, existe toute une série d'intermédiaires.

Dans le kala-azar hindou, les lésions viscérales sont généralement accompagnées ou suivies de lésions cutanées (les leishmanides) rappelant par certains côtés une atteinte lépreuse.

Ces manifestations cutanées se rencontrent aussi fréquemment dans les kala-azars du Soudan anglo-égyptien.

Dans ce dernier pays, Kirk décrit l'apparition d'une leishmaniose viscérale secondaire à des lésions du type bouton d'Orient.

L'inoculation de produits pathologiques du kala-azar soudanais au singe détermine, dans certains cas, des lésions cutanéo-muqueuses, analogues à celles de la leishmaniose américaine.

Enfin l'injection de *L. tropica* au hamster peut engendrer une atteinte viscérale.

Tout ceci montre l'existence d'une certaine continuité entre les différents types de leishmaniose et mène à envisager l'unicité de l'agent causal.

Pour C.-A. Hoare, cette unicité ne fait pas de doute. Au départ, toutes les espèces de leishmania possédaient deux tropismes : viscéral et dermique. Au cours de l'évolution, un de ces deux tropismes a pris le pas sur l'autre, viscérotropisme pour l'agent du kala-azar indien et méditerranéen, dermatotropisme pour celui du bouton d'Orient. Mais le tropisme latent peut se réveiller dans certains cas ; ce qui expliquerait par exemple l'apparition d'une atteinte généralisée chez le hamster inoculé avec *L. tropica* ou certaines manifestations cutanées dues à *L. donovani*. Quant au kala-azar de l'Afrique orientale, il serait dû à une espèce ambivalante [54].

On pourrait même, par analogie avec la thèse de Fletcher sur les rickettsies, conclure à une origine commune de toutes les leishmanies, origine qui pourrait être végétale, avec passage chez les invertébrés, puis adaptation progressive et différente chez les vertébrés supérieurs (rongeurs, chiens, hommes).

Ceci serait assez en accord avec la théorie selon laquelle le kala-azar est une maladie animale qui, dans certaines régions comme le bassin méditerranéen, reste animale avec passage accidentel chez l'homme, alors qu'aux Indes, il y a eu adaptation complète du parasite à l'homme, avec reproduction de la maladie du chien à double tropisme cutanéo-viscéral [25].

D'autre part, cela expliquerait la présence de parasites non pathogènes chez les invertébrés ou chez les euphorbiacés, et la difficulté que l'on a à déterminer un réservoir de virus de base unique dans certaines leishmanioses (kala-azar méditerranéen, bouton d'Orient forme sèche). Car s'il y a eu adaptation progressive chez les vertébrés supérieurs, il y a forcément plusieurs réservoirs de virus possibles.

Cependant certains arguments viennent combattre la théorie de l'unicité :

— d'une part les réactions d'agglutination et de séroneutralisation dont nous reparlerons plus loin ;

— d'autre part la réaction totalement différente des sciuridés à l'inoculation des différents virus.

En effet, si chez le hamster la réponse est parfois fonction du mode d'inoculation, et si chez le chien les manifestations cutanées du kala-azar ne sont pas totalement différenciées des lésions à *L. tropica*, il existe par contre chez les sciuridés une réaction spécifique pour chaque virus.

L. donovani inoculé par voie intrapéritonéale donne des atteintes à prédominance viscérale, avec parfois des lésions cutanées toujours très discrètes. On ne retrouve jamais le virus au niveau de la peau.

L. tropica ne donne de bouton d'Orient qu'inoculé par voie intradermique. Si on utilise la voie intrapéritonéale, on n'obtient généralement aucune infestation, ou dans quelques cas une dermite diffuse sans manifestations viscérales.

Ces expériences réalisées par G. Blanc, L.-A. Martin et M. Baltazard sur l'écureuil de Gétulie *(Xérus [Atlantoxérus] gétulus)*, ont été reprises par le Professeur J. Ranque et A. Faure sur le *Sciurus vulgaris* et leur ont donné les mêmes résultats [10, 11, 12].

Faut-il alors conclure à la pluralité des espèces et attribuer à chaque manifestation clinique un agent pathogène différent des autres ? Il ne semble pas que ce soit raisonnable.

En effet, la création d'espèces géographiques nouvelles ne peut mener qu'à la confusion.

Pour ce qui est de *L. donovani*, agent du kala-azar aux Indes, et de *L. infantum*, responsable de cette maladie dans les régions méditerranéennes, ainsi que l'a montré le Professeur J. Ranque, si dans la nature les modalités d'expression clinique et épidémiologique de ces deux leishmanioses sont loin d'être superposables, lorsqu'on opère au laboratoire, soit *in vitro*, soit *in vivo*, sur différents animaux inoculables, le comportement de virus provenant des diverses régions tend rapidement à s'uniformiser. Ni la morphologie, ni les caractères biologiques ne permettent de les distinguer [86, 87].

Il en est de même pour les parasites responsables des formes intermédiaires existant au Soudan anglo-égyptien, en Chine, au Turkestan russe, ou dans certaines zones limitées des Balkans.

Pour ce qui est de *L. tropica*, le problème semble plus difficile à résoudre, et nous nous proposons d'étudier de plus près les rapports entre ces différentes leishmanioses, avant de conclure.

RAPPORTS
ENTRE LES DIFFÉRENTES LEISHMANIES

RAPPORTS PATHOLOGIQUES

Nous l'avons dit, la théorie de la pluralité des espèces est basée principalement sur les différences d'expression clinique des leishmanies. Mais il n'y a pas toujours concordance entre l'agent parasitaire en cause et les symptômes observés.

1° Il existe chez l'homme des atteintes cutanées dues à L. donovani.

A) Au premier plan de celles-ci, *les leishmanides du kala-azar asiatique,* se traduisant par l'existence au niveau de la peau de zones dépigmentées, d'érythème et de nodules, parfois même de lésions verruqueuses ou papillomateuses contenant des leishmanies en abondance. Cette maladie peut durer des années, faisant de son porteur un véritable réservoir de virus. Elle précède ou, plus souvent, suit l'atteinte viscérale — Post-dermal Leishmaniosi de Napier et Sen Grupta — mais peut aussi exister indépendamment de celle-ci. Les lésions très différentes de celles dues à *L. tropica,* mais voisines de la lèpre, peuvent alors entraîner des erreurs de diagnostic.

B) Ceci est à rapprocher de l'observation de *leishmanioses pseudo-lépromateuses en Ethiopie,* publiée récemment par J. Balzer ou, chez un malade présentant l'aspect clinique d'un lépreux et traité comme tel sans résultats, le prélèvement biopsique révèle un granulome histiocytaire pur, analogue à celui de la lèpre lépromateuse, avec cellules de Virchow bourrées de leishmanies. Par ailleurs, le foie et la rate étaient normaux, la ponction médullaire ne montrait pas de parasites et les réactions sérologiques ne trahissaient en rien le kala-azar.

La leishmania en cause n'a pas été isolée, mais il semble qu'on ne puisse pas incriminer *L. tropica,* étant donné l'aspect des lésions. Par contre, *L. donovani* ne peut être éliminé malgré l'intégrité du système réticulo-endothélial, car l'atteinte de ce dernier n'est pas constante, nous en donnerons d'autres exemples.

C) *Au Kenya,* Heish et ses collaborateurs, étudiant les réservoirs de virus possibles, découvrent des gerbilles naturellement infestées [52]. L'inoculation de leur rate au hamster entraîne une atteinte viscérale, cependant l'injection intradermique pratiquée chez l'homme aboutit à la formation d'un nodule localisé contenant des leishmanies et guérissant spontanément, sans aucune atteinte du système réticulo-endothélial.

Pourtant, ici encore il s'agit très probablement de *L. donovani,* car les sujets ainsi inoculés présentent une immunité certaine vis-à-vis du kala-azar.

D) *Au Soudan anglo-égyptien,* ces manifestations cutanées du kala-azar sont fréquentes et ont été étudiées particulièrement par Kirk [56, 57].

Il observe, selon les régions, soit une coexistence des formes cutanées et viscérales avec prédominance de ces dernières, soit l'existence d'une atteinte cutanée post kala-azar [55].

Il signale même, dans le territoire de Kassala, un cas où l'atteinte cutanée aurait précédé le kala-azar, l'infestation ayant débuté par une papule siégeant dans la région malaire gauche, suivie de signes généraux (température, vomissements, diarrhée) et cinq mois après de l'apparition d'une hépato-splénomégalie d'origine leishmanienne. Pour lui, il s'agit d'un bouton d'Orient avec généralisation au système réticulo-endothélial.

E) *En Afrique du Nord,* on a pu constater l'existence d'une leishmaniose ganglionnaire pure, dont J. Berteim et ses collaborateurs [7] rapportent deux observations chez des soldats ayant séjourné dans la région de Palestro, en Kabylie, région qui est le siège d'une endémie leishmanienne.

Dans l'un des cas, simple épisode fébrile avec adénopathie inguinale gauche, sans aucune perturbation viscérale. Les examens de laboratoire sont normaux, les réactions sérologiques du kala-azar négatives. La ponction médullaire ne donne aucun résultat, mais la ponction ganglionnaire révèle la présence de leishmanies. La guérison s'effectue sans traitement, par sclérose des ganglions atteints.

Dans le deuxième cas, le tableau clinique est le même, mais les adénopathies sont bilatérales, inguinales et axillaires. De plus, on note ici la présence d'une splénomégalie dont on n'a pas déterminé l'origine, la ponction splénique n'ayant pas été faite. Il pourrait s'agir d'une association paludéenne, car la chimioprophylaxie n'a pas

été observée de très près, mais pour les auteurs cette splénomégalie représenterait plutôt la jonction avec le cas classique de la leishmaniose viscérale.

En effet, l'agent causal ici est probablement *L. donovani*, car les lésions sont très différentes de celles d'un bouton d'Orient et *L. tropica* ne donne pas d'atteinte ganglionnaire.

Pour L. Brumpt, *L. donovani* peut donner des atteintes purement cutanées, ou ganglionnaires lorsque l'inoculation est plus profonde (agent vecteur différent ?).

Chez le sujet réceptif comme l'enfant, le stade lymphatique est dépassé et il y a généralisation du virus.

F) Cet auteur a du reste décrit un cas bizarre de *kala-azar post transfusionnel*. Le donneur, après un séjour dans le nord de l'Espagne et le midi de la France, présente sur les membres et l'abdomen des lésions cutanées à type de papules lenticulaires, au niveau desquelles on retrouve des leishmanies. Malgré ce, il donne du sang pour une exsanguino-transfusion chez un nouveau-né. Cet enfant présente au bout de quelques temps (bien que n'ayant jamais quitté la région parisienne où *L. donovani* n'existe pas) tous les signes d'une leishmaniose viscérale classique avec mise en évidence du parasite.

A ce sujet, deux hypothèses ont été émises :

— Pour certains, il s'agirait d'un bouton d'Orient qui aurait, par transfusion, donné une généralisation viscérale. Ce serait évidemment une preuve formelle en faveur de l'unicité de l'espèce. Malheureusement, dans les régions où le malade a séjourné, on ne trouve pas de *L. tropica*.

— On est donc amené à se tourner vers l'autre hypothèse selon laquelle la lésion cutanée du donneur serait due à *L. donovani infantum* dans le cas où celle-ci ne dépasse pas le stade cutanéo-lymphatique.

De tout ceci ressort essentiellement une chose, c'est que *L. tropica* et *L. brasiliensis* ne possèdent pas l'exclusivité du dermato-trophisme. En effet, bien que dans la plupart des cas cités ci-dessus on n'ait pas toujours pu isoler et déterminer de façon sure l'agent causal, il semble toutefois que les arguments en faveur de *L. donovani* l'emportent largement sur les autres. *L. donovani* est donc responsable d'atteintes cutanées, ce qui évidemment dévalorise un peu l'habituelle séparation entre les leishmanioses viscérales et les leishmanioses cutanées ; mais ces lésions dermiques sont très différentes de celles dues à *L. tropica*. Peut-être sont-elles moins éloignées de la leishmaniose

forestière américaine dans laquelle on retrouve l'atteinte du système lymphatique et parfois la présence de ganglions infestés.

G) *Entre L. brasiliensis et L. tropica,* par contre, les relations sont beaucoup plus étroites. La forme humide du bouton d'Orient peut s'étendre aux muqueuses, rappelant alors la Uta diffuse d'Amérique du Sud, tandis que la leishmaniose brésilienne dans sa forme sèche peut se circonscrire à la peau.

A. Michel et P. Pelletier-Dutemple rapportent chacun une observation de leishmaniose buccale dans laquelle les lésions siègent uniquement au niveau des muqueuses (lèvres, voile du palais, pointe de la langue, face interne des joues) et où le frottis met en évidence *L. tropica* [70, 83].

Pour Pelletier, il s'agit d'une extension aux muqueuses d'une leishmaniose cutanée, car il est peu probable que le phlébotome ait pu piquer à l'intérieur de la cavité buccale.

2° **Il existe donc chez l'homme un polymorphisme clinique indépendant du parasite en cause, mais ce polymorphisme peut être mis en évidence de façon encore plus nette chez l'animal.**

A) *Le chien,* qui dans nos régions est infesté naturellement par *L. donovani* et sert probablement de réservoir de virus, présente une double atteinte cutanéo-viscérale.

Le début de la maladie se traduit par un amaigrissement accompagné d'épistaxis et d'adénopathies discrètes, dont la ponction révèle la présence de leishmanies. Les lésions cutanées apparaissent ensuite, à type de dépilation avec dermatite furfuracée du museau, des régions périorbitaires, des coudes, et déformation des phanères. L'atteinte viscérale se produit alors, et après une évolution assez longue, le chien meurt finalement de cachexie.

Ce kala-azar du chien, s'il diffère de la forme observée chez l'enfant dans les régions méditerranéennes, se rapproche par contre beaucoup de la forme décrite chez l'adulte aux Indes. Cependant, si dans celle-ci les leishmanides sont très différentes des lésions dermiques des leishmanioses cutanées, par contre chez le chien, les atteintes superficielles dues à *L. donovani* ressemblent fort à celles de *L. tropica* et pour les distinguer, on doit en cas de doute faire appel à l'inoculation à des animaux comme les sciuridés, qui possèdent une sensibilité spécifique du virus en cause.

B) *Chez le hamster, au contraire,* la réponse à l'infestation n'est pas fonction du parasite utilisé, mais plutôt du mode d'inoculation. Nous l'avons déjà noté, l'injection intradermique de *L. tropica* et *L. brasiliensis* entraîne des lésions cutanées, alors que par voie intrapéritonéale, elles provoquent une atteinte générale identique à celle causée par *L. donovani.*

Toutefois, dans certains cas, l'inoculation intradermique de *L. tropica* a déclenché, après une incubation de plusieurs mois, une leishmaniose viscérale pure, vérifiée microscopiquement.

C) *Chez le singe* enfin, on obtient en général une lésion clinique correspondant au virus en cause. C'est-à-dire que *L. donovani* donne une infestation générale aiguë et mortelle, ou chronique et guérissant spontanément, *L. tropica* produit un bouton d'Orient et *L. brasiliensis* des lésions cutanéo-muqueuses.

Il est à noter cependant que Laveran, en 1914, par inoculation intradermique de *L. donovani,* obtient chez cet animal des atteintes cutanées purement locales.

D'autre part Kirk, inoculant au singe (Cercopithèque : *C. æthiops.*) une souche de *L. donovani* provenant d'un cas de kala-azar soudanais humain, provoque une leishmaniose viscérale associée à des lésions cutanées de type ulcéreux et à une Espundia typique au niveau de la bouche et du nez, avec présence de parasite [58].

Ce dernier cas permet de faire la jonction. Il existe donc tous les intermédiaires entre les trois formes classiques de leishmaniose et quel que soit le parasite auquel on s'adresse, on peut obtenir toute la gamme des lésions cutanées muqueuses ou viscérales.

Et pourtant, lorsqu'on étudie les phénomènes immunitaires des leishmanioses, on s'aperçoit qu'il existe certaines barrières entre *L. donovani, L. tropica* et *L. brasiliensis.*

RAPPORTS IMMUNITAIRES

1° Chez l'homme

L'existence d'une immunité définitive dans les leishmanioses est un fait acquis depuis fort longtemps. Un individu ayant eu le kala-azar, même dans ses formes les plus frustes, ne peut subir de réinfestation (Napier).

Il en est de même dans le bouton d'Orient où, depuis la plus haute antiquité, pour éviter les cicatrices disgra-

cieuses au visage, on procédait à une vaccination bras à bras.

Quant à *L. brasiliensis*, l'immunité qu'elle procure est très discutée. En effet, si dans certaines formes elle s'acquiert en quelques mois, il en est d'autres qui évoluent des années durant et aboutissent à la mort du sujet, ce qui prouve que l'immunité n'a pu s'installer. Mais peut-être s'agit-il seulement d'une question de terrain.

Cette immunité s'établit lentement et n'est effective qu'en fin de maladie.

A) *Dans le kala-azar*, pour NAPIER, elle serait d'autant plus solide que l'évolution se serait faite en dehors de tout traitement, ce qui du reste paraît logique.

Il semble par ailleurs qu'il existe pour le kala-azar une certaine immunité naturelle. En effet, si aux Indes et en Chine ce sont surtout les adultes jeunes qui sont frappés, par contre dans les régions méditerranéennes seuls les enfants sont atteints.

L'immunité existant alors dans ce cas chez l'adulte est-elle naturelle ? est-elle acquise après une atteinte fruste passée inaperçue ? Ceci est difficile à établir ; mais on est obligé de constater que les rares cas d'atteinte leishmanienne à *L. donovani* se produisant chez l'adulte, dans ces régions, se limitent à des lésions dermiques ou lymphatiques, sans envahissement du système réticulo-endothélial. Ce qui prouve une certaine résistance au virus.

Du reste, on a remarqué que le sérum des sujets normaux possédait vis-à-vis des leishmanies, comme envers les trypanosomes [18], un pouvoir lytique qui n'existe pas chez l'enfant avant 6 ans [111]. Ce pouvoir disparaît lorsqu'on chauffe à 56°, ce qui laisse à penser qu'il est en rapport avec le complément ou la properdine.

Cette résistance naturelle des sujets dans les régions endémiques et l'existence d'un kala-azar purement cutané, traduction probable d'une immunité acquise, ont soulevé le problème d'une possibilité de vaccination.

Pour obtenir cette vaccination, il faut s'adresser à une souche de leishmania possédant un double tropisme cutané et viscéral, c'est-à-dire aux souches responsables du kala-azar dans l'Est africain. Cette étude a été faite par MANSON-BAHR et ses collaborateurs [66]. Ils constatent dans le kala-azar l'existence d'une immunité cutanée comparable à celle du bouton d'Orient, immunité qui met des mois à s'établir, et qui se traduit par une réaction au niveau de la peau, empêchant le développement des leishmanies inoculées ultérieurement. Cette immunité cutanée, non

seulement s'oppose à l'établissement de la leishmaniose, mais supprime de plus l'apparition d'une immunité humorale, ce qui se traduit chez le sujet par une intradermo fortement positive et des réactions sérologiques entièrement négatives.

Cette immunité cutanée, MANSON-BAHR est arrivé à l'obtenir chez l'homme, par inoculation sous-cutanée d'une souche de Leishmania responsable du kala-azar de la gerbille, et d'une souche isolée à partir du rat palmiste. Chacune de ces souches peut déterminer chez l'homme l'apparition d'un leishmaniome, analogue à celui qui, dans le kala-azar du Soudan anglo-égyptien, précède la localisation viscérale. Mais ici les choses ne vont pas plus loin. Le leishmaniome guérit au bout de 6 à 10 mois, sans généralisation, sans apparition d'anticorps dans le sang, sans perturbation sérologique. Seule l'intradermoréaction est positive, non seulement si on utilise comme antigène la souche en cause, mais aussi avec *L. brasiliensis*.

Par ailleurs, si la première inoculation a été faite avec la souche de gerbille par exemple, le leishmaniome étant guéri, si on inocule toujours par voie sous-cutanée des leptomonas provenant du rat palmiste, on obtient une réaction du type phénomène d'ARTHUS, au niveau de l'inoculation, lésion qui guérit en 15 jours sans laisser de traces. Il en est de même si on répète l'opération avec une souche de *L. donovani* d'origine humaine.

Il existe donc une immunité croisée entre ces trois souches et la possibilité d'utiliser une des souches de rongeur pour obtenir une vaccination chez l'homme. Celle de rat palmiste semblerait plus indiquée, car elle est dermotrophe pour le hamster, alors que la souche de gerbille se comporte comme la souche humaine, entraînant une généralisation viscérale. Cependant, jusqu'à présent les expériences n'ont pas été suffisamment poussées pour connaître le potentiel d'activité de ces souches, ni leurs possibilités de produire un vaccin valable.

B) *Pour les leishmanioses cutanées*, et surtout pour le bouton d'Orient, l'immunité est analogue à celle que procure le leishmaniome expérimental dans le kala-azar. Elle s'établit lentement et, bien que les tests dermiques soient positifs très tôt, elle n'est effective que lorsque les parasites ont complètement disparu de la lésion ; jusque là, une réinfestation est toujours possible.

Par contre, l'immunité une fois installée est définitive, et l'on ne peut obtenir de réinfestation, ainsi que l'a montré SAGHER [98], chez le sujet guéri soit d'une atteinte naturelle, soit d'une inoculation expérimentale de *L. tropica*.

Cependant, si la réinoculation échoue chez les sujets guéris, on a pu constater des cas de récidive chez certains malades. Dostrovsky, Zuckerman et Sagher [42] ont obtenu chez de tels individus, par inoculation d'une forte dose de leptomonas, une réaction qu'ils ont appelée « réaction isophasique », se traduisant par l'apparition, 48 heures après l'inoculation, de papules qui disparaissent en quinze jours, pour être remplacées 6 mois après par des nodules à base infiltrée dans lesquels les leishmanies sont rares. Il y a donc eu réaction de l'organisme et on ne peut parler ici de véritable réinfestation. Cette réaction est d'ordre cutané ainsi que le prouve la positivité de l'intradermo réaction, témoin d'une allergie certaine. Mais ces sujets sensibles à la récidive ne présentent aucun anticorps dans le sérum.

Les expériences de vaccination dans le bouton d'Orient ont été pratiquées, nous l'avons dit, depuis très longtemps. Mais si jadis on la réalisait par contact direct avec la lésion, on préfère actuellement l'obtenir par inoculation de flagellés de culture [61, 43, 84].

Mais ceci pose le problème de l'immunité croisée entre la forme sèche et la forme humide du bouton d'Orient. Peut-on, par injection d'une seule variété, protéger l'individu contre les deux atteintes ?

Pour les auteurs russes, cela semble impossible, les deux types étant nettement séparés, tant dans leurs manifestations cliniques et épidémiologiques que dans leurs caractéristiques immunologiques. En effet ils ont constaté, d'une part l'absence de concordance des tests d'allergie cutanée, d'autre part la possibilité d'une évolution simultanée des deux formes chez un même individu.

Les essais de réinoculation pratiqués par Latyshev [63], soit chez des sujets guéris, soit chez des sujets vaccinés à l'aide de l'autre variété de *L. tropica* ont toujours été suivis de succès, bien que réalisés parfois plusieurs années après la première inoculation. Pour P.-V. Kojevnikov, cette immunité croisée entre les deux races, si elle existe, est en tous cas très faible et les réinfestations à l'aide de la souche hétérologue donnent des formes cliniques atténuées ou frustes, d'où l'intérêt de vacciner à l'aide des deux races.

Toutefois, il faut signaler qu'en Iran, les deux souches présentent des différences moins nettes et que la vaccination, effectuée indifféremment avec du matériel provenant de lésions humides ou de formes sèches, paraît donner une immunité polyvalente [99].

Enfin il faut noter aussi la réaction allergique obtenue par les auteurs russes, à l'aide de *L. gymnodactyli*, chez un sujet guéri du bouton d'Orient, qui prouve l'existence d'antigènes communs à toutes les leishmanies et laisse prévoir la possibilité d'un vaccin à l'aide de races très différentes [63].

C) *Pour la leishmaniose forestière américaine,* la question de l'immunité n'est pas encore résolue [6, 41, 84].

Sans doute existe-t-il, tout comme dans le kala-azar, une certaine prémunition, puisque ce sont en grande majorité les enfants et les adultes jeunes qui sont atteints. Mais jusqu'ici, les essais de vaccination n'ont pas donné de résultats très probants.

D) *Quant à l'existence de réactions immunitaires croisées* entre *L. donovani, L. tropica* et *L. brasiliensis,* jusqu'à présent elle n'a pu être démontrée, la répartition géographique des formes viscérales et cutanées étant très différente et les expériences chez l'homme assez peu concluantes. Seule l'expérimentation animale peut apporter quelques renseignements.

2° Chez l'animal

Ici, en effet, la possibilité de répéter les expériences permet d'obtenir des notions plus précises ; toutefois les résultats ne sont pas toujours aussi satisfaisants que l'on pourrait le croire.

A) *Il existe très probablement chez l'animal une prémunition contre le kala-azar* qui explique la résistance de certaines espèces à l'inoculation. Le chien lui-même, qui pourtant est naturellement sensible à la leishmaniose, résiste dans la plupart des cas à l'inoculation expérimentale de *L. donovani.* S'agit-il ici de prémunition ou d'une immunité acquise après une forme inapparente ?

Cette seconde hypothèse semble plus probable, pourtant elle est niée par certains auteurs qui prétendent qu'après une première atteinte le chien ne présenterait pas de protection définitive. Mais Nicolle et Anderson ont prouvé qu'un chien leishmanié, complètement guéri, supportait des inoculations de fortes doses de *L. donovani* sans donner de manifestations cliniques.

Le même fait a pu être observé, à un degré moindre cependant, chez des hamsters, inoculés puis guéris par traitement stibié, qui pour la plupart résistaient à une seconde injection du même parasite ; les autres faisant seulement des formes frustes.

B) *Pour L. tropica,* l'inoculation au chien se fait beaucoup plus facilement, ainsi que chez le singe, où elle permet de constater qu'une première atteinte confère une immunité solide.

Chez les rongeurs, par contre, cette immunité n'existe pas. Le rat ne reçoit qu'une protection insuffisante, tandis que les gerbilles et autres rongeurs des régions désertiques peuvent se réinfester plusieurs fois, l'évolution des atteintes ultérieures étant toutefois moins grave que celle de la première maladie.

La vaccination a été pratiquée chez le cobaye par Coutinho [26, 27]. Il utilise des cultures de *L. donovani, L. brasiliensis* et *L. enriettii* tuées par la chaleur, et 30 jours après le vaccin, il procède à la réinoculation. Il obtient dans la plupart des cas des formes atténuées avec incubation lente et guérison spontanée.

Il n'y a donc pas d'immunité totale, mais simplement augmentation de résistance à la maladie. D'autre part, il a pu constater l'existence d'une immunité croisée entre *L. enriettii* et *L. brasiliensis.*

C) *Cette immunité croisée* existe-t-elle entre les différents virus ? Ceci est assez difficile à établir. En effet, il n'existe aucun critère valable de guérison de la leishmaniose chez l'animal ; dès lors comment affirmer que la première atteinte ne donne pas de protection ?

Pour Laveran, cette immunité croisée existe : il constate qu'un animal ayant fait un bouton d'Orient résiste à l'inoculation de *L. donovani* et que, de même, la souche méditerranéenne de *L. donovani* protégeait contre la souche indienne et réciproquement.

Nicolle et Manceaux, de leur côté, reconnaissent qu'un singe guéri de *L. tropica* résiste en partie au kala-azar. Alors que chez le chien ayant eu une leishmaniose viscérale, l'inoculation de *L. tropica* ne donnait aucun résultat, ou tout au moins des lésions minimes.

Toutefois, les expériences faites sur le hamster par le Docteur Chamsa à la Faculté de Téhéran donnent des résultats tout à fait opposés et laissent à penser que cette immunité croisée entre les différentes souches n'existe pas [19].

Cependant, il ne faut pas se hâter de conclure à une diversité d'espèce. Les phénomènes d'immunité croisée sont mal connus chez l'homme, nous l'avons dit, en raison de la répartition géographique des leishmanioses viscérales et

cutanées, et l'on peut penser qu'ils sont sous la dépendance d'antigènes à spécificité étroite.

Mais d'autres expériences ont permis de conclure à l'existence d'antigènes communs aux leishmanies et même aux Trypanosomidés en général, et que l'on met en évidence par des réactions sérologiques, telles que la fixation du complément ou l'agglutination.

C'est pourquoi nous nous proposons d'étudier maintenant les méthodes sérologiques qui ont été utilisées dans les leishmanioses.

MÉTHODES SÉROLOGIQUES

Les réactions sérologiques, utilisées depuis fort longtemps dans les leishmanioses, sont basées sur deux faits : d'une part l'existence de perturbations protéiques du sérum, essentiellement dans les leishmanioses viscérales, qui donnent lieu à des réactions dites aspécifiques, d'autre part la présence d'anticorps permettant des réactions immunologiques.

LES RÉACTIONS ASPÉCIFIQUES

Basées sur les modifications physico-chimiques du sérum, elles permettent d'établir le diagnostic de leishmaniose, sans préjuger de l'espèce en cause.

La plupart de ces réactions sont positives dès qu'il existe un déséquilibre protéique entraînant l'instabilité du sérum. Elles ne sont donc en aucune manière spécifiques du kala-azar ; cependant la positivité d'ensemble, en particulier celle du Mac Lagan et de la réaction de Chopra quantitative, entraîne de fortes présomptions en faveur de la leishmaniose.

A) *La réaction de Brahmachari.* — C'est la plus courante et aussi la plus facile à réaliser de toutes ces réactions.

Elle consiste à précipiter les euglobulines I_1, par addition d'eau distillée au sérum. La lecture se fait soit directement par constatation de la présence d'un anneau blanc à la surface de séparation (Globulin Ring Test), ou d'un précipité si les deux liquides ont été mélangés, soit au photomètre pour mesurer le degré d'opacité obtenu.

Ce test peut être rendu plus valable par l'utilisation de dilutions croissantes de sérum. En effet, la présence des euglobulines I_1 dans le sérum n'est pas particulière au kala-azar, elle existe dans beaucoup d'autres affections ; cependant, dans la leishmaniose elle se produit en telle abondance qu'à certaines dilutions le test peut prendre une valeur significative.

B) *Le test de Gaté Papacosta,* plus connu sous le nom de formol gélification est aussi basé sur cette abondance des euglobulines I_1.

Il consiste à ajouter II gouttes de formol à 40 % à 1 cm^3 de sérum. Lorsque la réaction est positive, il se produit très vite une gélification du sérum qui devient visqueux puis se prend en masse. Cette gélification simple n'a que peu de valeur, car elle se rencontre dans les affections les plus diverses, mais dans le kala-azar la quantité importante d'euglobulines qui précipite entraîne une opacité concomitante.

Cette réaction complète avec gel et opacification serait pour certains assez spécifique. Toujours positive à la période d'état, où elle se produit de façon rapide et très nette, elle peut, au début de la maladie, être négative, alors même que les frottis de rate ou de ganglions montrent la présence de nombreux parasites.

Pour d'autres auteurs, elle se montrerait positive dans certaines affections parasitaires et ne présente donc que peu de valeur diagnostique.

En réalité, son plus grand intérêt est de suivre l'évolution de la maladie. Sous l'influence de la thérapeutique stibiée, elle se négative progressivement, permettant ainsi de contrôler la guérison.

C) *Réactions de Takata-ara et de Auricchio-Chieffi.* — La précipitation des globulines a donné lieu à d'autres réactions telles que celle de Takata-ara qui utilise le sublimé pour précipiter les γ globulines normales, ou celle de Auricchio-Chieffi qui, par le peptonate de fer, aboutit au même résultat.

Ces réactions peu spécifiques ne sont pratiquement jamais utilisées.

D) *Réaction de Chopra.* — Une autre réaction que l'on ne pratique plus actuellement, car le réactif ne se trouve que très difficilement dans le commerce, est celle de Chopra à l'uréastibamine. Elle est moins simple à réaliser que les précédentes car le produit doit être utilisé en solution fraîche, sinon on obtient des réactions positives avec n'importe quel sérum. D'autre part, selon la méthode employée, la lecture est plus ou moins facile.

La technique la plus courante consiste à verser à la surface du sérum la solution d'uréastibamine à 4 %. Si la réaction est positive, il se forme un précipité à la surface de séparation des deux liquides.

Cette réaction n'est pas toujours très spécifique. Aussi le Professeur P. Giraud conseille-t-il d'utiliser une méthode un peu différente en diluant le sérum jusqu'au 1/1.000 et en ajoutant seulement quelques gouttes d'uréastibamine

en solution à 4 % dans de l'eau distillée et non dans le sérum physiologique, qui favorise les fausses positivités. La lecture se fait en observant le trouble produit, soit à œil nu, soit au photomètre de VERNES, et en comparant avec des dilutions de sérum témoin.

Lorsqu'elle est positive à des taux élevés de dilution, cette réaction peut être considérée comme spécifique ; mais au 1/100 elle est encore positive en dehors de la leishmaniose. Par ailleurs elle est peu sensible et d'apparition tardive, ce qui, lié au fait que l'uréastibamine est difficile à se procurer, a entraîné peu à peu son abandon.

E) *Réaction de Caminopetros.* — La précipitation des globulines a aussi été réalisée avec le sulfarsénol et le trisulfure d'arsenic par J. CAMINOPETROS qui prétend obtenir des résultats plus précis qu'avec la réaction de CHOPRA.

F) Il faut citer aussi *la gélification du sérum leishmanié par l'acide chlorhydrique,* obtenue par C. TRINÇAO, qui estime cette réaction moins sensible mais plus spécifique que la formol-gélification [112].

Enfin on a utilisé des tests qui servent habituellement en clinique pour déceler l'insuffisance hépatique, car ils traduisent une rupture de l'équilibre lipido-protéique du sérum. Cet équilibre étant réglé par le système réticulo-endothélial, on a été conduit à rechercher la valeur de ces tests dans la leishmaniose.

G) *Le Mac Lagan ou Thymol-test* consiste à mettre en présence du sérum à étudier une solution de thymol. Ce dernier, présentant une affinité marquée pour les lipides, se combine aux β globulines du sérum (riches en lipides) et floculе. La lecture se fait au photomètre de VERNES au bout de 30 minutes.

Cette réaction, on le voit, sera positive chaque fois qu'il y a augmentation des β globulines, ou accumulation de lipides dans le sérum, c'est-à-dire dans les maladies athéromateuses, le diabète, etc.

Cependant J. RANQUE, M. RANQUE et H. CABASSU ont montré que les chiffres obtenus dans le kala-azar sont très élevés, surtout chez l'homme où ils varient entre 150 et 300 unités VERNES, ce qui confère à la réaction une relative spécificité [89].

Par ailleurs, plus sensible que la formol gélification, elle suit comme elle l'évolution de la maladie sous l'influence du traitement. Elle présente donc un intérêt plus grand comme test de présomption dans le diagnostic du kala-azar.

H) *Le test de Hanger,* ou réaction à la céphaline cholestérol, est basé sur le même principe. Ici encore, l'existence de γ et β globulines, riches en lipides, se traduit en présence du réactif par une floculation importante. Les chiffres de positivité, très élevés dans le kala-azar, n'apportent pas toutefois les renseignements du Mac Lagan [65].

Toutes ces réactions, nous l'avons dit, traduisent des perturbations dans la répartition des protéines du sérum, perturbations que l'on retrouve si on étudie la fiche réticulo-endothéliale de Sandor ou les résultats de l'électrophorèse.

I) *La fiche de Sandor* traduit une augmentation globale des globulines, une alcalinisation de la courbe et une chute des euglobulines α, se manifestant par une courbe inférieure à la normale, quand le pH s'abaisse au-dessous de 5,8. Cette courbe est caractéristique du kala-azar [113].

Au point de vue pronostic, la fiche de Sandor apporte certains renseignements : on considère comme un pronostic fâcheux la non précipitation des euglobulines I à pH 7,6 car elle trahit l'absence de réponse du système réticulo-endothélial. Par contre, la courbe se normalise progressivement, lorsque la maladie évolue vers la guérison sous l'influence du traitement.

J) *L'électrophorèse,* étudiée plus spécialement sur des sérums de hamster par Ada et Fulton [1] et de chinchilla par L.-A. Stauber [109], montre qu'il n'existe pas de perturbations jusqu'à la 7e semaine. A partir de ce moment, on assiste à une chute progressive des albumines sériques, accompagnée d'une augmentation des γ globulines et chez le hamster d'une augmentation des globulines α_2, le total protidique restant le même, mais le rapport sérine/globuline étant inversé [62]. Toujours chez le hamster, la lipémie existe dès la 7e semaine, entraînant une augmentation des β globulines.

Sous l'influence du traitement, toutes ces modifications disparaissent. D'après L.-A. Stauber [110], la globuline γ traduirait l'existence d'un anticorps inactif sur les leishmania localisées dans les macrophages, mais dont la production est stimulée par la présence du parasite.

Nous voyons donc que toutes les réactions dites aspécifiques, si elles ne permettent pas d'affirmer le diagnostic de leishmaniose, forment toutefois un faisceau de présomptions permettant d'orienter ce diagnostic. Mais d'autres réactions basées sur la présence d'anticorps viennent apporter des éléments plus intéressants dans

l'étude des différentes espèces leishmaniennes. Ce sont les réactions immunologiques.

LES RÉACTIONS IMMUNOLOGIQUES

Il faut l'avouer, à l'heure actuelle leur intérêt diagnostique est pratiquement nul, sauf peut-être en ce qui concerne les tests intradermiques révélant l'allergie cutanée.

Toutefois, elles apportent du point de vue immunologique des renseignements précieux, mettant en évidence des antigènes communs aux leishmanies et même des antigènes de groupe, permettant des réactions avec des produits assez éloignés, comme par exemple les extraits de bacille tuberculeux.

1° Les réactions d'agglutination

Ce sont les plus anciennes et, bien que n'ayant pas donné au départ des résultats très satisfaisants, elles sont cependant utilisées par de nombreux auteurs.

Le premier à employer du sérum d'animal vacciné, Di Cristina obtient une agglutination de *L. donovani* en culture, par la technique en tube. Par suite l'immunsérum est mélangé au milieu de culture.

Kligler [59] puis F. da Fonseca [34] utilisent le milieu de Noguchi additionné d'hémoglobine, pour permettre la croissance des flagellés. Après ajout de l'immunsérum, ils constatent que seul le sérum homologue empêche le développement des flagellés.

Selon la concentration du sérum, on peut obtenir soit une simple agglutination, soit une lyse totale, cette dernière ne se produisant qu'en présence de complément. C'est par cette méthode qu'on a prouvé l'identité entre *L. donovani*, *L. infantum* et *L. canis*.

Elle a du reste été reprise plus récemment par Senekje et Lewis [102], qui immunisent des lapins à l'aide de cultures tuées ou vivantes de *L. brasiliensis*, *L. donovani*, *L. tropica* et *T. cruzi* et étudient l'action de ces immunsérums sur les cultures correspondantes.

Ils constatent la destruction des flagellés, qui se produit en trois temps :

— Tout d'abord, immobilisation et agglutination du parasite ;

— Puis celui-ci s'arrondit et se gonfle ;

— Enfin le cytoplasme devient hyalin et le protozoaire meurt.

Cette action inhibitrice du sérum ne dépend pas du complément ; elle est conservée après chauffage à 56° mais disparaît à 70°. Elle est fortement marquée pour *T. cruzi* et *L. donovani,* moins nette pour *L. tropica* et *L. brasiliensis.*

D'autre part, ces mêmes auteurs ont décrit, après étude sur lame, la présence d'un antigène flagellaire H et d'un antigène somatique O. Ce fait est nié par certains.

A. Mohiuddin, étudiant les relations sérologiques entre les différents flagellés, constate des agglutinations croisées entre *L. donovani* et *L. chagasi,* alors que *L. tropica* et *L. brasiliensis* sembleraient avoir une structure organique différente des deux autres [69].

Da Cunha, de son côté, remarque qu'en s'adressant à des souches récemment isolées de *L. tropica, L. donovani, L. infantum* d'une part, et de *L. brasiliensis* et *L. chagasi* d'autre part, on ne peut obtenir de différences spécifiques [31]. La constitution antigénique de ces souches semble être la même, alors que si l'on s'adresse à des souches anciennes on constate l'apparition d'antigènes secondaires différents.

Shi Lu Chang et Negherbon s'adressent au cobaye pour obtenir des immunsérums anti-tropica, anti-donovani, anti-brasiliensis. Ils reconnaissent l'existence d'une hétéro-agglutination, très faible par rapport à l'homo-agglutination, et qui disparaît la première lorsqu'on opère avec des dilutions croissantes de sérum.

D'autre part, employant la méthode déjà utilisée par Sofiev et Chodokine, de l'absorption des groupes agglutinants, ils remarquent que l'antigène homologue neutralise complètement l'anti-sérum, alors que l'antigène hétérologue neutralise seulement l'anticorps qui lui correspond et une partie des anticorps croisés, laissant subsister la possibilité d'agglutination pour le parasite homologue à des taux très inférieurs cependant.

Tout ceci amène les auteurs à conclure à l'existence d'antigènes spécifiques de l'espèce qui ont dans les réactions d'agglutination un rôle prépondérant.

N.-J. Menolasino et E. Hartman [68] ont étudié au microscope ces phénomènes d'agglutination, utilisant comme antigène des cultures de *L .donovani* et *T. cruzi* sur gélose au sang additionnée de sérum de Locke. Ils fabriquent, par inoculation de cet antigène au lapin, des anti-sérums qu'ils vont mettre au contact, pendant 18 heures,

été observée de très près, mais pour les auteurs cette splénomégalie représenterait plutôt la jonction avec le cas classique de la leishmaniose viscérale.

En effet, l'agent causal ici est probablement *L. donovani*, car les lésions sont très différentes de celles d'un bouton d'Orient et *L. tropica* ne donne pas d'atteinte ganglionnaire.

Pour L. Brumpt, *L. donovani* peut donner des atteintes purement cutanées, ou ganglionnaires lorsque l'inoculation est plus profonde (agent vecteur différent ?).

Chez le sujet réceptif comme l'enfant, le stade lymphatique est dépassé et il y a généralisation du virus.

F) Cet auteur a du reste décrit un cas bizarre de *kala-azar post transfusionnel*. Le donneur, après un séjour dans le nord de l'Espagne et le midi de la France, présente sur les membres et l'abdomen des lésions cutanées à type de papules lenticulaires, au niveau desquelles on retrouve des leishmanies. Malgré ce, il donne du sang pour une exsanguino-transfusion chez un nouveau-né. Cet enfant présente au bout de quelques temps (bien que n'ayant jamais quitté la région parisienne où *L. donovani* n'existe pas) tous les signes d'une leishmaniose viscérale classique avec mise en évidence du parasite.

A ce sujet, deux hypothèses ont été émises :

— Pour certains, il s'agirait d'un bouton d'Orient qui aurait, par transfusion, donné une généralisation viscérale. Ce serait évidemment une preuve formelle en faveur de l'unicité de l'espèce. Malheureusement, dans les régions où le malade a séjourné, on ne trouve pas de *L. tropica*.

— On est donc amené à se tourner vers l'autre hypothèse selon laquelle la lésion cutanée du donneur serait due à *L. donovani infantum* dans le cas où celle-ci ne dépasse pas le stade cutanéo-lymphatique.

De tout ceci ressort essentiellement une chose, c'est que *L. tropica* et *L. brasiliensis* ne possèdent pas l'exclusivité du dermato-trophisme. En effet, bien que dans la plupart des cas cités ci-dessus on n'ait pas toujours pu isoler et déterminer de façon sure l'agent causal, il semble toutefois que les arguments en faveur de *L. donovani* l'emportent largement sur les autres. *L. donovani* est donc responsable d'atteintes cutanées, ce qui évidemment dévalorise un peu l'habituelle séparation entre les leishmanioses viscérales et les leishmanioses cutanées ; mais ces lésions dermiques sont très différentes de celles dues à *L. tropica*. Peut-être sont-elles moins éloignées de la leishmaniose

forestière américaine, dans laquelle on retrouve l'atteinte du système lymphatique et parfois la présence de ganglions infestés.

G) *Entre L. brasiliensis et L. tropica,* par contre, les relations sont beaucoup plus étroites. La forme humide du bouton d'Orient peut s'étendre aux muqueuses, rappelant alors la Uta diffuse d'Amérique du Sud, tandis que la leishmaniose brésilienne dans sa forme sèche peut se circonscrire à la peau.

A. Michel et P. Pelletier-Dutemple rapportent chacun une observation de leishmaniose buccale dans laquelle les lésions siègent uniquement au niveau des muqueuses (lèvres, voile du palais, pointe de la langue, face interne des joues) et où le frottis met en évidence *L. tropica* [70, 83].

Pour Pelletier, il s'agit d'une extension aux muqueuses d'une leishmaniose cutanée, car il est peu probable que le phlébotome ait pu piquer à l'intérieur de la cavité buccale.

2° **Il existe donc chez l'homme un polymorphisme clinique indépendant du parasite en cause, mais ce polymorphisme peut être mis en évidence de façon encore plus nette chez l'animal.**

A) *Le chien,* qui dans nos régions est infesté naturellement par *L. donovani* et sert probablement de réservoir de virus, présente une double atteinte cutanéo-viscérale.

Le début de la maladie se traduit par un amaigrissement accompagné d'épistaxis et d'adénopathies discrètes, dont la ponction révèle la présence de leishmanies. Les lésions cutanées apparaissent ensuite, à type de dépilation avec dermatite furfuracée du museau, des régions périorbitaires, des coudes, et déformation des phanères. L'atteinte viscérale se produit alors, et après une évolution assez longue, le chien meurt finalement de cachexie.

Ce kala-azar du chien, s'il diffère de la forme observée chez l'enfant dans les régions méditerranéennes, se rapproche par contre beaucoup de la forme décrite chez l'adulte aux Indes. Cependant, si dans celle-ci les leishmanides sont très différentes des lésions dermiques des leishmanioses cutanées, par contre chez le chien, les atteintes superficielles dues à *L. donovani* ressemblent fort à celles de *L. tropica* et pour les distinguer, on doit en cas de doute faire appel à l'inoculation à des animaux comme les sciuridés, qui possèdent une sensibilité spécifique du virus en cause.

B) *Chez le hamster, au contraire,* la réponse à l'infestation n'est pas fonction du parasite utilisé, mais plutôt du mode d'inoculation. Nous l'avons déjà noté, l'injection intradermique de *L. tropica* et *L. brasiliensis* entraîne des lésions cutanées, alors que par voie intrapéritonéale, elles provoquent une atteinte générale identique à celle causée par *L. donovani.*

Toutefois, dans certains cas, l'inoculation intradermique de *L. tropica* a déclenché, après une incubation de plusieurs mois, une leishmaniose viscérale pure, vérifiée microscopiquement.

C) *Chez le singe* enfin, on obtient en général une lésion clinique correspondant au virus en cause. C'est-à-dire que *L. donovani* donne une infestation générale aiguë et mortelle, ou chronique et guérissant spontanément, *L. tropica* produit un bouton d'Orient et *L. brasiliensis* des lésions cutanéo-muqueuses.

Il est à noter cependant que Laveran, en 1914, par inoculation intradermique de *L. donovani,* obtient chez cet animal des atteintes cutanées purement locales.

D'autre part Kirk, inoculant au singe (Cercopithèque : *C. æthiops.*) une souche de *L. donovani* provenant d'un cas de kala-azar soudanais humain, provoque une leishmaniose viscérale associée à des lésions cutanées de type ulcéreux et à une Espundia typique au niveau de la bouche et du nez, avec présence de parasite [58].

Ce dernier cas permet de faire la jonction. Il existe donc tous les intermédiaires entre les trois formes classiques de leishmaniose et quel que soit le parasite auquel on s'adresse, on peut obtenir toute la gamme des lésions cutanées muqueuses ou viscérales.

Et pourtant, lorsqu'on étudie les phénomènes immunitaires des leishmanioses, on s'aperçoit qu'il existe certaines barrières entre *L. donovani, L. tropica* et *L. brasiliensis.*

RAPPORTS IMMUNITAIRES

1° Chez l'homme

L'existence d'une immunité définitive dans les leishmanioses est un fait acquis depuis fort longtemps. Un individu ayant eu le kala-azar, même dans ses formes les plus frustes, ne peut subir de réinfestation (Napier).

Il en est de même dans le bouton d'Orient où, depuis la plus haute antiquité, pour éviter les cicatrices disgra-

cieuses au visage, on procédait à une vaccination bras à bras.

Quant à *L. brasiliensis*, l'immunité qu'elle procure est très discutée. En effet, si dans certaines formes elle s'acquiert en quelques mois, il en est d'autres qui évoluent des années durant et aboutissent à la mort du sujet, ce qui prouve que l'immunité n'a pu s'installer. Mais peut-être s'agit-il seulement d'une question de terrain.

Cette immunité s'établit lentement et n'est effective qu'en fin de maladie.

A) *Dans le kala-azar*, pour Napier, elle serait d'autant plus solide que l'évolution se serait faite en dehors de tout traitement, ce qui du reste paraît logique.

Il semble par ailleurs qu'il existe pour le kala-azar une certaine immunité naturelle. En effet, si aux Indes et en Chine ce sont surtout les adultes jeunes qui sont frappés, par contre dans les régions méditerranéennes seuls les enfants sont atteints.

L'immunité existant alors dans ce cas chez l'adulte est-elle naturelle ? est-elle acquise après une atteinte fruste passée inaperçue ? Ceci est difficile à établir ; mais on est obligé de constater que les rares cas d'atteinte leishmanienne à *L. donovani* se produisant chez l'adulte, dans ces régions, se limitent à des lésions dermiques ou lymphatiques, sans envahissement du système réticulo-endothélial. Ce qui prouve une certaine résistance au virus.

Du reste, on a remarqué que le sérum des sujets normaux possédait vis-à-vis des leishmanies, comme envers les trypanosomes [18], un pouvoir lytique qui n'existe pas chez l'enfant avant 6 ans [111]. Ce pouvoir disparaît lorsqu'on chauffe à 56°, ce qui laisse à penser qu'il est en rapport avec le complément ou la properdine.

Cette résistance naturelle des sujets dans les régions endémiques et l'existence d'un kala-azar purement cutané, traduction probable d'une immunité acquise, ont soulevé le problème d'une possibilité de vaccination.

Pour obtenir cette vaccination, il faut s'adresser à une souche de leishmania possédant un double tropisme cutané et viscéral, c'est-à-dire aux souches responsables du kala-azar dans l'Est africain. Cette étude a été faite par Manson-Bahr et ses collaborateurs [66]. Ils constatent dans le kala-azar l'existence d'une immunité cutanée comparable à celle du bouton d'Orient, immunité qui met des mois à s'établir, et qui se traduit par une réaction au niveau de la peau, empêchant le développement des leishmanies inoculées ultérieurement. Cette immunité cutanée, non

seulement s'oppose à l'établissement de la leishmaniose, mais supprime de plus l'apparition d'une immunité humorale, ce qui se traduit chez le sujet par une intradermo fortement positive et des réactions sérologiques entièrement négatives.

Cette immunité cutanée, Manson-Bahr est arrivé à l'obtenir chez l'homme, par inoculation sous-cutanée d'une souche de Leishmania responsable du kala-azar de la gerbille, et d'une souche isolée à partir du rat palmiste. Chacune de ces souches peut déterminer chez l'homme l'apparition d'un leishmaniome, analogue à celui qui, dans le kala-azar du Soudan anglo-égyptien, précède la localisation viscérale. Mais ici les choses ne vont pas plus loin. Le leishmaniome guérit au bout de 6 à 10 mois, sans généralisation, sans apparition d'anticorps dans le sang, sans perturbation sérologique. Seule l'intradermoréaction est positive, non seulement si on utilise comme antigène la souche en cause, mais aussi avec *L. brasiliensis*.

Par ailleurs, si la première inoculation a été faite avec la souche de gerbille par exemple, le leishmaniome étant guéri, si on inocule toujours par voie sous-cutanée des leptomonas provenant du rat palmiste, on obtient une réaction du type phénomène d'Arthus, au niveau de l'inoculation, lésion qui guérit en 15 jours sans laisser de traces. Il en est de même si on répète l'opération avec une souche de *L. donovani* d'origine humaine.

Il existe donc une immunité croisée entre ces trois souches et la possibilité d'utiliser une des souches de rongeur pour obtenir une vaccination chez l'homme. Celle de rat palmiste semblerait plus indiquée, car elle est dermotrophe pour le hamster, alors que la souche de gerbille se comporte comme la souche humaine, entraînant une généralisation viscérale. Cependant, jusqu'à présent les expériences n'ont pas été suffisamment poussées pour connaître le potentiel d'activité de ces souches, ni leurs possibilités de produire un vaccin valable.

B) *Pour les leishmanioses cutanées*, et surtout pour le bouton d'Orient, l'immunité est analogue à celle que procure le leishmaniome expérimental dans le kala-azar. Elle s'établit lentement et, bien que les tests dermiques soient positifs très tôt, elle n'est effective que lorsque les parasites ont complètement disparu de la lésion ; jusque là, une réinfestation est toujours possible.

Par contre, l'immunité une fois installée est définitive, et l'on ne peut obtenir de réinfestation, ainsi que l'a montré Sagher [98], chez le sujet guéri soit d'une atteinte naturelle, soit d'une inoculation expérimentale de *L. tropica*.

Cependant, si la réinoculation échoue chez les sujets guéris, on a pu constater des cas de récidive chez certains malades. Dostrovsky, Zuckerman et Sagher [42] ont obtenu chez de tels individus, par inoculation d'une forte dose de leptomonas, une réaction qu'ils ont appelée « réaction isophasique », se traduisant par l'apparition, 48 heures après l'inoculation, de papules qui disparaissent en quinze jours, pour être remplacées 6 mois après par des nodules à base infiltrée dans lesquels les leishmanies sont rares. Il y a donc eu réaction de l'organisme et on ne peut parler ici de véritable réinfestation. Cette réaction est d'ordre cutané ainsi que le prouve la positivité de l'intradermo réaction, témoin d'une allergie certaine. Mais ces sujets sensibles à la récidive ne présentent aucun anticorps dans le sérum.

Les expériences de vaccination dans le bouton d'Orient ont été pratiquées, nous l'avons dit, depuis très longtemps. Mais si jadis on la réalisait par contact direct avec la lésion, on préfère actuellement l'obtenir par inoculation de flagellés de culture [61, 43, 84].

Mais ceci pose le problème de l'immunité croisée entre la forme sèche et la forme humide du bouton d'Orient. Peut-on, par injection d'une seule variété, protéger l'individu contre les deux atteintes ?

Pour les auteurs russes, cela semble impossible, les deux types étant nettement séparés, tant dans leurs manifestations cliniques et épidémiologiques que dans leurs caractéristiques immunologiques. En effet ils ont constaté, d'une part l'absence de concordance des tests d'allergie cutanée, d'autre part la possibilité d'une évolution simultanée des deux formes chez un même individu.

Les essais de réinoculation pratiqués par Latyshev [63], soit chez des sujets guéris, soit chez des sujets vaccinés à l'aide de l'autre variété de *L. tropica* ont toujours été suivis de succès, bien que réalisés parfois plusieurs années après la première inoculation. Pour P.-V. Kojevnikov, cette immunité croisée entre les deux races, si elle existe, est en tous cas très faible et les réinfestations à l'aide de la souche hétérologue donnent des formes cliniques atténuées ou frustes, d'où l'intérêt de vacciner à l'aide des deux races.

Toutefois, il faut signaler qu'en Iran, les deux souches présentent des différences moins nettes et que la vaccination, effectuée indifféremment avec du matériel provenant de lésions humides ou de formes sèches, paraît donner une immunité polyvalente [99].

Enfin il faut noter aussi la réaction allergique obtenue par les auteurs russes, à l'aide de *L. gymnodactyli*, chez un sujet guéri du bouton d'Orient, qui prouve l'existence d'antigènes communs à toutes les leishmanies et laisse prévoir la possibilité d'un vaccin à l'aide de races très différentes [63].

C) *Pour la leishmaniose forestière américaine*, la question de l'immunité n'est pas encore résolue [6, 41, 84].

Sans doute existe-t-il, tout comme dans le kala-azar, une certaine prémunition, puisque ce sont en grande majorité les enfants et les adultes jeunes qui sont atteints. Mais jusqu'ici, les essais de vaccination n'ont pas donné de résultats très probants.

D) *Quant à l'existence de réactions immunitaires croisées* entre *L. donovani*, *L. tropica* et *L. brasiliensis*, jusqu'à présent elle n'a pu être démontrée, la répartition géographique des formes viscérales et cutanées étant très différente et les expériences chez l'homme assez peu concluantes. Seule l'expérimentation animale peut apporter quelques renseignements.

2° Chez l'animal

Ici, en effet, la possibilité de répéter les expériences permet d'obtenir des notions plus précises ; toutefois les résultats ne sont pas toujours aussi satisfaisants que l'on pourrait le croire.

A) *Il existe très probablement chez l'animal une prémunition contre le kala-azar* qui explique la résistance de certaines espèces à l'inoculation. Le chien lui-même, qui pourtant est naturellement sensible à la leishmaniose, résiste dans la plupart des cas à l'inoculation expérimentale de *L. donovani*. S'agit-il ici de prémunition ou d'une immunité acquise après une forme inapparente ?

Cette seconde hypothèse semble plus probable, pourtant elle est niée par certains auteurs qui prétendent qu'après une première atteinte le chien ne présenterait pas de protection définitive. Mais Nicolle et Anderson ont prouvé qu'un chien leishmanié, complètement guéri, supportait des inoculations de fortes doses de *L. donovani* sans donner de manifestations cliniques.

Le même fait a pu être observé, à un degré moindre cependant, chez des hamsters, inoculés puis guéris par traitement stibié, qui pour la plupart résistaient à une seconde injection du même parasite ; les autres faisant seulement des formes frustes.

B) *Pour L. tropica,* l'inoculation au chien se fait beaucoup plus facilement, ainsi que chez le singe, où elle permet de constater qu'une première atteinte confère une immunité solide.

Chez les rongeurs, par contre, cette immunité n'existe pas. Le rat ne reçoit qu'une protection insuffisante, tandis que les gerbilles et autres rongeurs des régions désertiques peuvent se réinfester plusieurs fois, l'évolution des atteintes ultérieures étant toutefois moins grave que celle de la première maladie.

La vaccination a été pratiquée chez le cobaye par Coutinho [26, 27]. Il utilise des cultures de *L. donovani, L. brasiliensis* et *L. enriettii* tuées par la chaleur, et 30 jours après le vaccin, il procède à la réinoculation. Il obtient dans la plupart des cas des formes atténuées avec incubation lente et guérison spontanée.

Il n'y a donc pas d'immunité totale, mais simplement augmentation de résistance à la maladie. D'autre part, il a pu constater l'existence d'une immunité croisée entre *L. enriettii* et *L. brasiliensis.*

C) *Cette immunité croisée* existe-t-elle entre les différents virus ? Ceci est assez difficile à établir. En effet, il n'existe aucun critère valable de guérison de la leishmaniose chez l'animal ; dès lors comment affirmer que la première atteinte ne donne pas de protection ?

Pour Laveran, cette immunité croisée existe : il constate qu'un animal ayant fait un bouton d'Orient résiste à l'inoculation de *L. donovani* et que, de même, la souche méditerranéenne de *L. donovani* protégeait contre la souche indienne et réciproquement.

Nicolle et Manceaux, de leur côté, reconnaissent qu'un singe guéri de *L. tropica* résiste en partie au kala-azar. Alors que chez le chien ayant eu une leishmaniose viscérale, l'inoculation de *L. tropica* ne donnait aucun résultat, ou tout au moins des lésions minimes.

Toutefois, les expériences faites sur le hamster par le Docteur Chamsa à la Faculté de Téhéran donnent des résultats tout à fait opposés et laissent à penser que cette immunité croisée entre les différentes souches n'existe pas [19].

Cependant, il ne faut pas se hâter de conclure à une diversité d'espèce. Les phénomènes d'immunité croisée sont mal connus chez l'homme, nous l'avons dit, en raison de la répartition géographique des leishmanioses viscérales et

cutanées, et l'on peut penser qu'ils sont sous la dépendance d'antigènes à spécificité étroite.

Mais d'autres expériences ont permis de conclure à l'existence d'antigènes communs aux leishmanies et même aux Trypanosomidés en général, et que l'on met en évidence par des réactions sérologiques, telles que la fixation du complément ou l'agglutination.

C'est pourquoi nous nous proposons d'étudier maintenant les méthodes sérologiques qui ont été utilisées dans les leishmanioses.

MÉTHODES SÉROLOGIQUES

Les réactions sérologiques, utilisées depuis fort longtemps dans les leishmanioses, sont basées sur deux faits : d'une part l'existence de perturbations protéiques du sérum, essentiellement dans les leishmanioses viscérales, qui donnent lieu à des réactions dites aspécifiques, d'autre part la présence d'anticorps permettant des réactions immunologiques.

LES RÉACTIONS ASPÉCIFIQUES

Basées sur les modifications physico-chimiques du sérum, elles permettent d'établir le diagnostic de leishmaniose, sans préjuger de l'espèce en cause.

La plupart de ces réactions sont positives dès qu'il existe un déséquilibre protéique entraînant l'instabilité du sérum. Elles ne sont donc en aucune manière spécifiques du kala-azar ; cependant la positivité d'ensemble, en particulier celle du MAC LAGAN et de la réaction de CHOPRA quantitative, entraîne de fortes présomptions en faveur de la leishmaniose.

A) *La réaction de Brahmachari.* — C'est la plus courante et aussi la plus facile à réaliser de toutes ces réactions.

Elle consiste à précipiter les euglobulines I_1, par addition d'eau distillée au sérum. La lecture se fait soit directement par constatation de la présence d'un anneau blanc à la surface de séparation (Globulin Ring Test), ou d'un précipité si les deux liquides ont été mélangés, soit au photomètre pour mesurer le degré d'opacité obtenu.

Ce test peut être rendu plus valable par l'utilisation de dilutions croissantes de sérum. En effet, la présence des euglobulines I_1 dans le sérum n'est pas particulière au kala-azar, elle existe dans beaucoup d'autres affections ; cependant, dans la leishmaniose elle se produit en telle abondance qu'à certaines dilutions le test peut prendre une valeur significative.

B) *Le test de Gaté Papacosta,* plus connu sous le nom de formol gélification est aussi basé sur cette abondance des euglobulines I_1.

Il consiste à ajouter II gouttes de formol à 40 % à 1 cm^3 de sérum. Lorsque la réaction est positive, il se produit très vite une gélification du sérum qui devient visqueux puis se prend en masse. Cette gélification simple n'a que peu de valeur, car elle se rencontre dans les affections les plus diverses, mais dans le kala-azar la quantité importante d'euglobulines qui précipite entraîne une opacité concomitante.

Cette réaction complète avec gel et opacification serait pour certains assez spécifique. Toujours positive à la période d'état, où elle se produit de façon rapide et très nette, elle peut, au début de la maladie, être négative, alors même que les frottis de rate ou de ganglions montrent la présence de nombreux parasites.

Pour d'autres auteurs, elle se montrerait positive dans certaines affections parasitaires et ne présente donc que peu de valeur diagnostique.

En réalité, son plus grand intérêt est de suivre l'évolution de la maladie. Sous l'influence de la thérapeutique stibiée, elle se négative progressivement, permettant ainsi de contrôler la guérison.

C) *Réactions de Takata-ara et de Auricchio-Chieffi.* — La précipitation des globulines a donné lieu à d'autres réactions telles que celle de Takata-ara qui utilise le sublimé pour précipiter les γ globulines normales, ou celle de Auricchio-Chieffi qui, par le peptonate de fer, aboutit au même résultat.

Ces réactions peu spécifiques ne sont pratiquement jamais utilisées.

D) *Réaction de Chopra.* — Une autre réaction que l'on ne pratique plus actuellement, car le réactif ne se trouve que très difficilement dans le commerce, est celle de Chopra à l'uréastibamine. Elle est moins simple à réaliser que les précédentes car le produit doit être utilisé en solution fraîche, sinon on obtient des réactions positives avec n'importe quel sérum. D'autre part, selon la méthode employée, la lecture est plus ou moins facile.

La technique la plus courante consiste à verser à la surface du sérum la solution d'uréastibamine à 4 %. Si la réaction est positive, il se forme un précipité à la surface de séparation des deux liquides.

Cette réaction n'est pas toujours très spécifique. Aussi le Professeur P. Giraud conseille-t-il d'utiliser une méthode un peu différente en diluant le sérum jusqu'au 1/1.000 et en ajoutant seulement quelques gouttes d'uréastibamine

en solution à 4 % dans de l'eau distillée et non dans le sérum physiologique, qui favorise les fausses positivités. La lecture se fait en observant le trouble produit, soit à œil nu, soit au photomètre de VERNES, et en comparant avec des dilutions de sérum témoin.

Lorsqu'elle est positive à des taux élevés de dilution, cette réaction peut être considérée comme spécifique ; mais au 1/100 elle est encore positive en dehors de la leishmaniose. Par ailleurs elle est peu sensible et d'apparition tardive, ce qui, lié au fait que l'uréastibamine est difficile à se procurer, a entraîné peu à peu son abandon.

E) *Réaction de Caminopetros.* — La précipitation des globulines a aussi été réalisée avec le sulfarsénol et le trisulfure d'arsenic par J. CAMINOPETROS qui prétend obtenir des résultats plus précis qu'avec la réaction de CHOPRA.

F) Il faut citer aussi *la gélification du sérum leishmanié par l'acide chlorhydrique*, obtenue par C. TRINÇAO, qui estime cette réaction moins sensible mais plus spécifique que la formol-gélification [112].

Enfin on a utilisé des tests qui servent habituellement en clinique pour déceler l'insuffisance hépatique, car ils traduisent une rupture de l'équilibre lipido-protéique du sérum. Cet équilibre étant réglé par le système réticulo-endothélial, on a été conduit à rechercher la valeur de ces tests dans la leishmaniose.

G) *Le Mac Lagan ou Thymol-test* consiste à mettre en présence du sérum à étudier une solution de thymol. Ce dernier, présentant une affinité marquée pour les lipides, se combine aux β globulines du sérum (riches en lipides) et floculе. La lecture se fait au photomètre de VERNES au bout de 30 minutes.

Cette réaction, on le voit, sera positive chaque fois qu'il y a augmentation des β globulines, ou accumulation de lipides dans le sérum, c'est-à-dire dans les maladies athéromateuses, le diabète, etc.

Cependant J. RANQUE, M. RANQUE et H. CABASSU ont montré que les chiffres obtenus dans le kala-azar sont très élevés, surtout chez l'homme où ils varient entre 150 et 300 unités VERNES, ce qui confère à la réaction une relative spécificité [89].

Par ailleurs, plus sensible que la formol gélification, elle suit comme elle l'évolution de la maladie sous l'influence du traitement. Elle présente donc un intérêt plus grand comme test de présomption dans le diagnostic du kala-azar.

H) *Le test de Hanger,* ou réaction à la céphaline cholestérol, est basé sur le même principe. Ici encore, l'existence de γ et β globulines, riches en lipides, se traduit en présence du réactif par une floculation importante. Les chiffres de positivité, très élevés dans le kala-azar, n'apportent pas toutefois les renseignements du Mac Lagan [65].

Toutes ces réactions, nous l'avons dit, traduisent des perturbations dans la répartition des protéines du sérum, perturbations que l'on retrouve si on étudie la fiche réticulo-endothéliale de Sandor ou les résultats de l'électrophorèse.

I) *La fiche de Sandor* traduit une augmentation globale des globulines, une alcalinisation de la courbe et une chute des euglobulines α, se manifestant par une courbe inférieure à la normale, quand le pH s'abaisse au-dessous de 5,8. Cette courbe est caractéristique du kala-azar [113].

Au point de vue pronostic, la fiche de Sandor apporte certains renseignements : on considère comme un pronostic fâcheux la non précipitation des euglobulines I à pH 7,6 car elle trahit l'absence de réponse du système réticulo-endothélial. Par contre, la courbe se normalise progressivement, lorsque la maladie évolue vers la guérison sous l'influence du traitement.

J) *L'électrophorèse,* étudiée plus spécialement sur des sérums de hamster par Ada et Fulton [1] et de chinchilla par L.-A. Stauber [109], montre qu'il n'existe pas de perturbations jusqu'à la 7e semaine. A partir de ce moment, on assiste à une chute progressive des albumines sériques, accompagnée d'une augmentation des γ globulines et chez le hamster d'une augmentation des globulines α_2, le total protidique restant le même, mais le rapport sérine/globuline étant inversé [62]. Toujours chez le hamster, la lipémie existe dès la 7e semaine, entraînant une augmentation des β globulines.

Sous l'influence du traitement, toutes ces modifications disparaissent. D'après L.-A. Stauber [110], la globuline γ traduirait l'existence d'un anticorps inactif sur les leishmania localisées dans les macrophages, mais dont la production est stimulée par la présence du parasite.

Nous voyons donc que toutes les réactions dites aspécifiques, si elles ne permettent pas d'affirmer le diagnostic de leishmaniose, forment toutefois un faisceau de présomptions permettant d'orienter ce diagnostic. Mais d'autres réactions basées sur la présence d'anticorps viennent apporter des éléments plus intéressants dans

l'étude des différentes espèces leishmaniennes. Ce sont les réactions immunologiques.

LES RÉACTIONS IMMUNOLOGIQUES

Il faut l'avouer, à l'heure actuelle leur intérêt diagnostique est pratiquement nul, sauf peut-être en ce qui concerne les tests intradermiques révélant l'allergie cutanée.

Toutefois, elles apportent du point de vue immunologique des renseignements précieux, mettant en évidence des antigènes communs aux leishmanies et même des antigènes de groupe, permettant des réactions avec des produits assez éloignés, comme par exemple les extraits de bacille tuberculeux.

1° Les réactions d'agglutination

Ce sont les plus anciennes et, bien que n'ayant pas donné au départ des résultats très satisfaisants, elles sont cependant utilisées par de nombreux auteurs.

Le premier à employer du sérum d'animal vacciné, Di Cristina obtient une agglutination de *L. donovani* en culture, par la technique en tube. Par suite l'immunsérum est mélangé au milieu de culture.

Kligler [59] puis F. da Fonseca [34] utilisent le milieu de Noguchi additionné d'hémoglobine, pour permettre la croissance des flagellés. Après ajout de l'immunsérum, ils constatent que seul le sérum homologue empêche le développement des flagellés.

Selon la concentration du sérum, on peut obtenir soit une simple agglutination, soit une lyse totale, cette dernière ne se produisant qu'en présence de complément. C'est par cette méthode qu'on a prouvé l'identité entre *L. donovani*, *L. infantum* et *L. canis*.

Elle a du reste été reprise plus récemment par Senekje et Lewis [102], qui immunisent des lapins à l'aide de cultures tuées ou vivantes de *L. brasiliensis*, *L. donovani*, *L. tropica* et *T. cruzi* et étudient l'action de ces immunsérums sur les cultures correspondantes.

Ils constatent la destruction des flagellés, qui se produit en trois temps :

— Tout d'abord, immobilisation et agglutination du parasite ;

— Puis celui-ci s'arrondit et se gonfle ;

— Enfin le cytoplasme devient hyalin et le protozoaire meurt.

Cette action inhibitrice du sérum ne dépend pas du complément ; elle est conservée après chauffage à 56° mais disparaît à 70°. Elle est fortement marquée pour *T. cruzi* et *L. donovani*, moins nette pour *L. tropica* et *L. brasiliensis*.

D'autre part, ces mêmes auteurs ont décrit, après étude sur lame, la présence d'un antigène flagellaire H et d'un antigène somatique O. Ce fait est nié par certains.

A. Mohiuddin, étudiant les relations sérologiques entre les différents flagellés, constate des agglutinations croisées entre *L. donovani* et *L. chagasi*, alors que *L. tropica* et *L. brasiliensis* sembleraient avoir une structure organique différente des deux autres [69].

Da Cunha, de son côté, remarque qu'en s'adressant à des souches récemment isolées de *L. tropica, L. donovani, L. infantum* d'une part, et de *L. brasiliensis* et *L. chagasi* d'autre part, on ne peut obtenir de différences spécifiques [31]. La constitution antigénique de ces souches semble être la même, alors que si l'on s'adresse à des souches anciennes on constate l'apparition d'antigènes secondaires différents.

Shi Lu Chang et Negherbon s'adressent au cobaye pour obtenir des immunsérums anti-tropica, anti-donovani, anti-brasiliensis. Ils reconnaissent l'existence d'une hétéro-agglutination, très faible par rapport à l'homo-agglutination, et qui disparaît la première lorsqu'on opère avec des dilutions croissantes de sérum.

D'autre part, employant la méthode déjà utilisée par Sofiev et Chodokine, de l'absorption des groupes agglutinants, ils remarquent que l'antigène homologue neutralise complètement l'anti-sérum, alors que l'antigène hétérologue neutralise seulement l'anticorps qui lui correspond et une partie des anticorps croisés, laissant subsister la possibilité d'agglutination pour le parasite homologue à des taux très inférieurs cependant.

Tout ceci amène les auteurs à conclure à l'existence d'antigènes spécifiques de l'espèce qui ont dans les réactions d'agglutination un rôle prépondérant.

N.-J. Menolasino et E. Hartman [68] ont étudié au microscope ces phénomènes d'agglutination, utilisant comme antigène des cultures de *L .donovani* et *T. cruzi* sur gélose au sang additionnée de sérum de Locke. Ils fabriquent, par inoculation de cet antigène au lapin, des anti-sérums qu'ils vont mettre au contact, pendant 18 heures,

Médecin Lieutenant-Colonel Delahousse. La contamination se serait produite au Tchad, dans une région limitrophe du Soudan anglo-égyptien, à proximité de la région de Dafour qui, d'après Kirk, est une zone importante d'endémie leishmanienne. Nous avons déjà parlé du polymorphisme du kala-azar de l'Est africain et de la participation cutanée qui accompagne généralement la forme viscérale. Or ici, bien que les manifestations cliniques soient strictement viscérales, la sensibilisation aux antigènes S.O., S.F. et L.C., tant de la peau (les intradermo étaient toutes positives) que du sérum, semble confirmer le rôle intermédiaire du parasite de ces régions.

Les 4 autres malades n'ont pas réagi avec ces antigènes. Toutefois, il faut noter que l'un d'eux était guéri depuis plus d'un an au moment du prélèvement et que les trois autres étaient en cours de traitement depuis plusieurs jours.

Nous avons vérifié la valeur de nos antigènes, en pratiquant le Kolmer chez 8 sujets indemnes de parasitose et 2 malades ayant un B.W. positif. Seul l'un des sujets présentant un B.W. dissocié a donné une réaction fortement positive pour S.O.

Chez le chien, les résultats sont beaucoup plus satisfaisants. Alors qu'avec un sérum de chien normal, on n'obtient pas de fixation de complément, chez 11 chiens leishmaniés les 2 réactions pratiquées ont donné 7 fois des réponses positives ; dans les 4 autres cas, le sérum très anticomplémentaire rendait la fixation impossible.

Chez le hamster enfin, les réponses ne sont pas régulières. Sur 45 sérums de hamster testés, dont 6 se sont révélés anticomplémentaires, 22 fois nous avons pu faire la réaction de Calmette : elle s'est presque toujours montrée négative en accord, dans la moitié des cas seulement, avec le Kolmer. Ce dernier est positif 28 fois avec S.O., 21 fois avec S.F., 13 fois avec L.C.

Ici, comme chez le chien, nous avons pu constater que c'est l'antigène S.O. qui réagit le plus souvent et de la façon la plus intense avec les sérums leishmaniés. L.C. semble présenter des qualités antigéniques très inférieures.

Avant de terminer, nous voudrions signaler 2 réactions qui ont été tentées avec ces flagellés, sur un nombre restreint de sérums et sans résultats appréciables. Ce sont les tests d'immobilisation et d'immunofluorescence.

N° des sérums	Clinique	Laboratoire		Traitement
2	Age : 23 ans. Venant de Kabylie. Symptômes : — Hépatosplénomégalie, — Fièvre, — Pas de ganglions, — Association avec le paludisme.	V.S. ..... Formol gélification. Myéloculture ..... Inocul. au hamster. Mac Lagan ..... Numération : G.R. G.B.	70-115 + + + 105 2.700.000 3.200	Lomidine : Sujet guéri depui d'un an au mome prélèvement.
13	Age : 3 ans. Venant de Bastia. Symptômes : — Fièvre, — Toux, — Hépatosplénomégalie, — Ganglions. Il s'agit d'une rechute.	V.S. ..... Formol gélification. Ponction ganglion. Numération : G.R. G.B.	49-83 + + 3.880.000 5.200	Lomidine : Traité depuis deux Mais a déjà reç traitement lors première atteinte.
14	Age : 21 mois. Venant d'Allauch. Symptômes : — Vomissements, — Diarrhée, — Amaigrissement, — Splénomégalie.	Formol gélification Mac Lagan ..... Hanger ..... Numération : G.R. G.B.	+ en 15' 165 +++ 3.900.000 10.800	Glucanthime : Traité depuis cinq
15	Age : 15 mois. Venant d'Allauch. Symptômes : — Troubles digestifs, — Fièvre anarchique, — Splénomégalie, — Hépatomégalie, — Adénopathies inguinal.	Formol gélification : opacité légère après 2 h d'étuve. Ponction médullaire Numération : G.R. G.B.	+ 3.300.000 6.300	Glucanthime : Fin de traitement.
17	Age : 30 ans. Venant de l'Ennedi. Symptômes : — Fièvre, — Splénomégalie, — Amaigrissement, — Œdèmes, — Météorisme abdominal, — Ganglions inguinaux.	V.S. ..... Formol gélification Ponct. médullaire. Numération : G.R. G.B.	130-150 + en 30' + 3.100.000 3.800	Glucanthime et Lomi Fin de traitement.

HUMAINS

Calmette-Massol			Kolmer			
L.C.	S.F.	S.O.	L.C.	S.F.	S.O.	
						Immobilisation avec S.F. et L.C. : sans résultats
—	—	—	—	—	—	Intradermo à l'antigène *T. equiperdum* : —
						Immunopohrèse avec S.O. : —
—	—	—	—	—	—	
						Immunophorèse avec S.O. : —
	—	—				
						Immunophorèse avec S.O. : —
	—	—				
						Intradermoréactions avec : S.O. + S.F. + L.C. +
±	+	+	±	+++	+++	

HAMSTERS

Nos	Vérification		Inoculé le :	Sacrifié le :	Kolmer			Calmette		
	Foie	Rate			L.C.	S.F.	S.O.	L.C.	S.F.	S.O.
H 1	—	—	5-II-60	23-V-60	—	—	—			
H 2	—	—	5-II-60	23-V-60	—	±	+			
H 3	++	++	3-III-60	23-V-60	Anticomplémentaire					
H 4	+++	+++	28-III-60	5-VII-60	—	—	—			
H 5	+++	+++	28-III-60	7-VII-60	++	++	++			
H 6	+++	+++	28-III-60	7-VII-60	+	+++	+++			
H 7	++	++	28-III-60	7-VII-60	—	++	++			—
H 8	—	—	5-V-60	19-VIII-60	—	±	±			
H 9	+++	+++	5-V-60	3-X-60	—	++	++			
H 10	+++	+++	5-V-60	4-X-60	—	+	+			
H 11	+++	+++	5-V-60	4-X-60	Anticomplémentaire					
H 12	+++	+++	5-V-60	4-X-60	—	+	++			
H 13	+	—	5-V-60	3-XI-60	—	—	—			—
H 14	+++	+++	23-V-60	3-X-60	—	—	—	—	—	—
H 15	+++	+++	23-V-60	14-XI-60	+++	++	+++	—	—	—
H 16	+++	+++	23-V-60	14-XI-60	++	++	+++	—	—	—
H 17	+++	+	23-V-60	28-XI-60	—	—	—	—	—	—
H 18	—	+	23-V-60	28-XI-60	—	—	—	—	—	—
H 19	+++	+++	23-V-60	28-XI-60	—	—	—	—	—	—
H 20	+	+	1-VII-60	1-XII-60	++	—	++			±

H 21	++	+++	1-VII-60	15-XII-60	—	—	+	—	—	—
H 22	—	+	7-VII-60	15-XII-60	++	++	+++			
H 23	+++	+++	3-IX-60	15-XII-60	+	++	+++			
H 24	+	—	7-VII-60	23-XII-60	Anticomplémentaire					
H 25	+++	+++	4-X-60	23-XII-60	+	++	++	—	—	—
H 26	+++	+++	3-X-60	3-I-61	+	++	+++	—	—	—
H 27	+++	+++	3-X-60	3-I-61	+	+	+			
H 28	+++	+	15-XII-60	6-I-61	—	—	+	—	—	—
H 29	+++	+++	3-XI-60	9-I-61	—	±	+	—	—	—
H 30	+++	+++	3-XI-60	9-I-61	—	±	+			
H 31	—	+	4-X-60	30-I-61	—	—	+			
H 32	—	+	4-X-60	30-I-61	—	+	++	—	—	—
H 33	+++	+++	4-X-60	30-I-61	—	+	+++			
H 34	+++	+++	15-XII-60	15-II-61	—	—	—			
H 35	+++	+++	1-XII-60	22-II-61	Anticomplémentaire					
H 36	++	++	1-XII-60	22-II-61	Anticomplémentaire					
H 37	—	+	1-XII-60	1-III-61	±	—	++			
H 38	+++	+++	3-I-61	23-III-61	—	—	—	—	—	—
H 39	++	++	3-I-61	23-III-61	—	—	+	—	—	—
H 40	+++	+++	3-I-61	23-III-61	—	—	—	—	—	—
H 41	++	++	30-I-61	11-III-61		++	+			
H 42	+	+	30-I-61	11-III-61	Anticomplément.			+	—	
H 43	—	+	15-XII-60	11-III-61	—	—	—	—	—	—
H 44	+	+	3-I-61	28-IV-61	+	—	+	—	+	+
H 45	+++	+++	4-III-61	28-IV-61	+++	+	++	+	—	+

CHIENS

Nos	Vérification			Traitement	Calmette-Massol			Kolmer			Immobilisation
	R.	Gg.	Cult.		L.C.	S.F.	S.O.	L.C.	S.F.	S.O.	
1	+++		+	Non traité.	Anticomplémentaire						Sans résultats.
3		+++		Non traité.	+++	+++					Sans résultats.
4					+++	+++					
5					++	++	++	±	±	++	
7		++		10 jours.	Anticomplémentaire						Immunofluoresc.
8				15 Glucant.	Anticomplémentaire						sans résultats.
9	+		—	Non traite.	—	—	+	—	—	+	
10	+		—	Non traité.	—	+		—	+	+	
11				1 Glucant.	Anticomplémentaire						
12	++			Non traité.	+	++	+++	++	+++	+++	
16					—	++	++	—	+++	+++	

3° L'immobilisation

Nous basant sur la méthode utilisée dans le NELSON, nous avons recherché la présence d'immobilisines agissant sur les cultures de S.F. et L.C., dans les sérums leishmaniés.

Le matériel utilisé est le suivant :

— sérum parasité, prélevé stérilement et décomplémenté à 56°.

— sérum de sujet sain, dans les mêmes conditions, destiné à servir de témoin.

— complément de cobaye, préalablement titré en présence de sérum.

— flagellés en culture sur milieu liquide, conservés en étuve à 26°.

La réaction est effectuée suivant le schéma ci-dessous :

Réaction	Témoins avec compl. chauffé	Témoins avec sérum normal	
II gouttes sérum leishmanié	II gouttes sérum leishmanié	II gouttes sérum normal	II gouttes sérum normal
IV gouttes complément frais	IV gouttes compl. inactivé	IV gouttes complément frais	IV gouttes compl. inactivé
VIII gouttes culture de flagellés	VIII gouttes culture de flagellés	VIII gouttes culture de flagellés	VIII gouttes culture de flagellés
Mettre à l'étuve à 26° pendant 16 heures			

La lecture s'effectue en regardant au microscope le pourcentage de flagellés vivants dans chaque tube, par rapport à celui existant dans une goutte de culture.

Cette réaction pratiquée sur les sérums de chiens n°s 1 et 3, et sur le sérum humain n° 2, nous a montré une immobilisation avec destruction des flagellés dans tous les tubes contenant du complément actif. Nous avons alors fait deux témoins supplémentaires, mettant en présence de culture de flagellés du complément actif et du complément chauffé, le sérum étant remplacé par de l'eau physiologique. L'immobilisation se produisant dans le premier tube montre que cette action est liée à la présence du complément ou de la properdine.

Nous n'avons pas poussé plus loin les expériences.

4° **L'immunofluorescence**

Cette réaction consiste à marquer un anticorps à l'aide d'isocyanate de fluorescéine, puis à mettre cet anticorps en contact avec la préparation contenant l'antigène. Le complexe immunologique, lorsqu'il se forme, est révélé par une fluorescence en lumière ultra-violette.

En réalité, on opère de façon indirecte, en faisant intervenir comme anticorps révélateur une solution anti-gammaglobulines humaine fluorescente, ce qui supprime l'inconvénient de nécessiter une quantité d'anticorps spécifique égale à celle de l'antigène utilisé. La technique ayant été décrite avec précision par L.-J. Borel et P. Durel [13, 14], nous nous bornerons à rappeler ici les différents temps de l'expérience :

— I goutte d'antigène est déposée sur la lame, séchée et fixée à la flamme.

— sur cette préparation, on ajoute I goutte de sérum à examiner et on attend 30 minutes la formation du complexe immunologique antigène-anticorps.

— on rince, puis on lave 10 minutes au sérum physiologique pour éliminer l'anticorps en excès.

— la solution d'antigammaglobulines marquée à l'isocyanate de fluorescéine est alors mise sur la lame. S'il y a formation du premier complexe, l'anticorps spécifique ainsi fixé va jouer le rôle d'antigène vis-à-vis de la solution anti-gammaglobuline et entraîner la formation d'un deuxième complexe immunologique révélateur du premier.

— après 30 minutes de contact, on lave pour éliminer l'antigammaglobuline en excès, puis on examine la préparation en lumière ultra-violette.

L'existence de l'anticorps spécifique est révélée par la fluorescence des particules antigéniques de la préparation.

Cette réaction a été pratiquée sur trois sérums de chiens leishmaniés, sans grands résultats.

CONCLUSIONS

En étudiant les réactions immunologiques des leishmanioses, notre but était moins de trouver un test rapide et précis, permettant le diagnostic de ces parasitoses, que d'établir les liens de parenté antigénique existant entre différentes espèces de flagellés.

En effet, les protozoaires utilisés ici comme antigènes sont très éloignés du parasite humain : deux d'entre eux, *Leptomonas ctenocephali* et *Strigomonas fasciculata*, parasitent la puce du chien ; le troisième, *Strigomonas onchopelti*, a été isolé à partir de végétaux. Et toutefois, paradoxalement, c'est ce dernier qui réagit le mieux, tant en intradermoréaction qu'en déviation du complément.

Les intradermoréactions pratiquées avec ces antigènes chez des malades atteints de leishmaniose cutanée se révèlent positives dans la presque totalité des cas.

Dans la leishmaniose viscérale, les réponses sont négatives, sauf chez un malade en provenance de l'Est africain où, comme on le sait, le parasite présente un double tropisme cutanéo-viscéral.

La fixation du complément donne des résultats beaucoup moins intéressants : toujours absente chez l'homme, sauf chez le malade cité plus haut, elle se produit par contre dans tous les cas de leishmaniose canine et dans 60 % des cas chez les hamsters inoculés.

Ceci tend à prouver l'existence de propriétés antigéniques communes aux flagellés les plus divers. Les réactions croisées d'agglutination et de précipitation nous l'avaient déjà appris pour les parasites humains. Mais les relations existant entre *L. donovani* par exemple et *S. onchopelti*, parasite d'euphorbe, apportent un élément de plus pour étayer la théorie d'une origine commune très lointaine de ces protozoaires.

Au cours de l'évolution, l'adaptation progressive de l'agent parasitaire à des hôtes différents entraîne une modification importante de ses propriétés biologiques et pathogéniques. Peu à peu, prennent corps deux groupes de maladies humaines bien distinctes : les leishmanioses à localisation strictement cutanée ou cutanéo-muqueuse,

entraînant une allergie tissulaire marquée, et les leishmanioses, essentiellement viscérales, s'accompagnant de perturbations sérologiques importantes.

Actuellement, les agents pathogènes des leishmanioses paraissant individualisés, les seuls vestiges de leur origine commune demeurent d'une part l'existence de virus à double tropisme cutané et viscéral, responsables de formes cliniques intermédiaires rares chez l'homme mais habituelles chez l'animal, d'autre part les réponses aux réactions immunologiques pratiquées avec divers antigènes parasitaires.

Vu et approuvé.
Le Président du Jury,
J. RANQUE.

Vu et approuvé.
Le Doyen,
G. MORIN.

Vu et permis d'imprimer.
Aix, le 26 mai 1961.
Le Recteur : J. BLACHE.

BIBLIOGRAPHIE

Voir l'important travail comprenant une abondante bibliographie de BENETAZZO (B.) et CICCHINI (T.) : Leishmaniosi. Fenomeni immunitari (studio critico sintetico). — *Arch. Ital. Sci. Med. Trop. e Parassit.* 1952, 33, 187-229.

1 — ADA (G.), FULTON (J.-D.) : Electrophoretic Studies on the Serum of Golden Hamsters infected with *Leishmania donovani*. — *Brit. J. Exper. Path.* 1948, 29 ; 524-529.

2 — ADLER (S.), ADLER (J.) : The agglutinogenic properties of various stages of the Leishmanias. — *Bull. Res. Council Israel* 1955, 4, 1-2 et 396-397.

3 — ANDRE (R.), BRUMPT (L.), DREYFUS (B.), PASSALEIG (A.), JACOB (S.) : Leishmaniose cutanée, leishmaniose cutanéo-ganglionnaire et kala-azar transfusionnel. — *Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris* 1957, 25-26, 824.

4 — AREA LEAO (A.-E.) : Reaçao de Wasserman na Leischmaniosi. — *Mém. Inst. Osw. Cruz*, 1922, XV, 209.

5 — BALZER (R.-J.), DESTOMBES (P.), SCHALLER (K.-F.), SERIE (Ch.) : Leishmaniose cutanée pseudo-lépromateuse en Ethiopie. — *Bull. Soc. Path. Exot.* 1960, 53, 293.

6 — BERBERIAN D.-A.) : Cutaneous Leishmaniasis (oriental sore). - I. Time required for development of immunity after vaccination. — *Arch. Dermat. Syph.* 1944, 49, 433-435.

7 — BERTEIN (J.), BERTHARION (J.), PETITORY : A propos de deux cas de leishmaniose ganglionnaire observés en Algérie. — *Bull. Soc. Path. Exot.* 1960, 53, 3, 407.

8 — BIAGI (F.) : La leishmaniasis tegumentaria americana y algunos datos medico Estadictico de Escarcega. — *Camp. Escuata de Medicina*, Mexico tesis, 1953.

9 — BIAGI (F.) : Intradermo reacciones con leishmanina en Escaega. — *Camp.* (Mex.) *Medicina* 1953, 33, 255-260.

10 — BLANC (G.) : Leishmaniose viscérale généralisée observée chez un écureuil (*Xerus getulus*) au Maroc. — *Bull. Soc. Path. Exot.* 1939, 32, 756-761.

11 — BLANC (G.), BALTAZARD (M.), MARTIN (L.-A.) : Réceptivité de l'écureuil marocain *Xerus* (*atlantoxerus*) *getulus* à la leishmaniose cutanée. — *Bull. Soc. Path. Exot.* 1942, 35, 263-268.

12 — BLANC (G.), BALTAZARD (M.), MARTIN (L.-A.) : Sensibilité de l'écureuil marocain *Xerus* (*atlantoxerus*) *getulus* au kala-azar. — *Bull. Soc. Path. Exot.* 1942, 35, 205-210.

13 — BOREL (L.-J.), DUREL (P.) : L'immunofluorescence. Ses possibilités en parasitologie. — *Path. Biol.*, 1960, 8, 1-2, 65-67.

14 — BOREL (L.-J.), DUREL (P.), FERRANDEZ (D.) : L'immunofluorescence appliquée au diagnostic de la syphilis. — *Path. Biol.*, 1959, 7, 21-22, 2317-2324.

15 — BRENER (Z.), PELLEGRINO (J.) : Reaçâo de precipitina cruzada no calazar, com fraçâo polissacaridea isolada de formas de cultura do *Schizotrypanum cruzi* e *Leishmania brasiliensis*. — *Rev. Brasiliera Malariologia*, 1957, 9, 501-502.

16 — BRENER (Z.), PELLEGRINO (J.) : Reaçâo immunologicas cruzadas em çães com doença de Chagas e Leishmaniose viceral naturalmente infectados. — *Rev. Brasil. Malar.*, 1958, 10, 45-49.

17 — BRENER (Z.), PELLEGRINO (J.), BATISTA (S.-M.) : A reâçao de fixaçâo dao complemento com antigeno de bacilo da tuberculose no calazar humano. — *Rev. Bras. Malar.*, 1958, 10, 195.
18 — CALCUTTA. — Annual Report of the All. India Institute of Hygiene and Public Health, 1937, 25.
19 — CHAMSA (M.) : Faculté Méd. Téhéran. Communication orale.
20 — CHATTON (E.) : Sur la culture pure d'un leptomonas de la puce du chien et sur un caractère de ses formes culturales qui le distingue de celles du kala-azar souche humaine et canine. — *Bull. Soc. Path. Exot.*, 12, 313.
21 — CAMPOS (J.-A.) : Intradermo-reaççâo de Montenegro precoce. — *Arquivos de Hig. e Sande Publica*, Sao Paulo, 1945, 10, 43-46.
22 — CHUNG (H.-L.), LU (J.-P.) : Cross complement fixation reaction of the sera of kala-azar patient and the sera of dogs and rabbits infected with or immunized against *L. donovani* and *L. canis*. — *Chinese Med. Jl*, 1941, 59, 301-303.
23 — CHUNG (H.-L.), CHANG (N.-C.) : A Kala-azar complement fixation test its diagnostic and pronostic value. — *Chin. Med. J.*, 1951, 69, 3-18.
24 — CITRI (N.), GROSSOWICZ (N.) : Growth requirements of *Leishmania tropica and other leishmania*. — *Trans. Roy. Soc. Med. Hyg.*, 1955, 49, 603.
25 — COLLOMB (H.), MILETTO (G.) : Le kala-azar. — *Rev. Pratic.*, 1956, 6, 789.
26 — COUTINHO (J.-O.) : Observaçâo sôbre e vacinaçâo preventiva com leptomonas mortas na leishmaniose espontânea da cobaia. — *Folia Clin. e Biol.* Sao Paulo, 1954, 21, 321-326.
27 — COUTINHO (J.-O.) : Contribuiçâo para o estudo da *Leishmania enriettii* (Muniz e Medina 1948) inoculaçaes experimentais. — *Folia Clin. Biol.* Sao Paulo, 1955, 23, 91-100.
28 — CORREA (M.-O.-A.), NETO (V.-A.) : Intradermo reacçioes com antigeno de culturas de *L. brasiliensis* submetidas a açâo do ultra-som : resultados obtidos. — *Rev. Inst. Adolfo Lutz* 1957, 17, 89.
29 — CROSTI (A.), RIGGIO (T.) : Fenomeni immunitari e valore diagnostico della intradermo reazione con vaccino specifico nella leishmaniosi cutanea. — *Giorn. Ital. Derm. e Sifilo.*, 1948, 89, 585.
30 — DA CUNHA (A.-M.) : Diagnostic de la leishmaniose tégumentaire par deviation du complément et intradermo reaction. — *C.R. Soc. Biol.*, 8, 1076.
31 — DA CUNHA (A.-M.) : A agglutinaçâo e o diagnostico differential das leishmanias. — *Brasil Medico*, 1938, 52, 849-855.
32 — DA CUNHA (A.-M.) : Sur la préparation d'un antigène stable pour la réaction de fixation du complément dans les leishmanioses. — *C.R. Soc. Biol.* 1938, 129, 991-993.
33 — DA CUNHA (A.-M.) : Reaçâo de fixaçâo do complemento nas leishmanioses. — *Brasil Medico*, 1939, 53, 89-92.
34 — DA FONSECA (F.) : On a specific agglutination with Noguchi's technic as a method of a distinction of flagellates of genus Leishmania (Ross, 1903). — *Amer. Jl Trop. Med.*, 1932, 453, et 1933, 113.
35 — D'ALESSANDRO (P.-A.) : Electrophoretic and Ultracentrifugal studies of antibody to *Trypanosoma lewisi*. — *Jl Infect. Diseases*, 1959, 105, 76-95.
36 — DEPIEDS (R.), COLLOMB (H.), MATHURIN (J.), RANQUE (J.) : Bouton d'Orient. Intérêt de l'intradermo-réaction à *Trypanosoma equiperdum*. — *Bull. Soc. Franç. Derm. Syph.*, 1957, 64, 751-752.
37 — DEPIEDS (R.), COLLOMB (H.), MATHURIN (J.), RANQUE (J.) : L'intradermo-réaction à *Trypanosoma equiperdum* dans le bouton d'Orient. — *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1958, 51, 501-504.
38 — DESCHIENS (R.) : Présentation d'une technique de fixation du complément avec les antigènes parasitaires de l'Institut Pasteur. — *Bull. Soc. Path. Exot.*, 50, 364.

39 — DHARMANDRA, ROSE (R.), SEN GRUPTA (P.-C.) : The preparation of antigen from the Kedrowsky's Bacillus for the complement-fixation test for Kala-azar. — *Indian Med. Res.*, 1946, 34, 1, 1-2.
40 — DHARMANDRA, ROSE (R.) : Complement-fixation in Leprosy with antigens prepared from various acid-fast bacilli. — *Indian J. Med. Res.*, 1941, 29, 7-21.
41 — DE ALENCAR (J.-E.) : Leishmaniose viceral no Novo Mundo. — *Publ. Med.* Sao Paulo, 1946, 27, 196, 71-87.
42 — DOSTROVSKY (A.), SAGHER (F.), ZUCKERMAN (A.) : Isophasic reaction following experimental superinfection of *Leishmania tropica*. — *A.M.A. Arch. Derm. Syph.*, 1952, 166, 665-675.
43 — DOSTROVSKY (A.), ZUCKERMAN (A.), SAGHER (F.) : Successfull experimental superinfection of *Leishmania tropica* in patients with relapsing cutaneous Leishmaniasis. — *Harefuah*, Jérusalem, 1952, 43, 29-30.
44 — DUBOVSKY (P.) : Vaccinotherapy of cutaneous Leishmaniosis. — *Med. Parasit. Parasitic. Dis.*, Moscou, 1942, II, 69-74.
45 — ECHANDI (C.-A.) : Estudios sobre la sensibilidad cutanea en la Leishmaniosis tegumentaria en Costa Rica. — *Rev. Biol. Trop. San José*, Costa Rica, 1953, 1, 173-195.
46 — FLOCH (H.), CASTLE (M.) : Intradermo-réaction de Monténégro à la leishmanine. — *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1955, 48, 636-642.
47 — FLOCH (H.), SUREAU (P.) : Fausses réactions de la syphilis. Réaction universelle de Kahn et leishmaniose forestière américaine. — *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1953, 46, 505.
48 — GIRAUD (P.), CIAUDO (P.), BERNARD (R.) : Sur la date d'apparition des réactions sérologiques dans la leishmaniose canine expérimentale. — *C.R. Soc. Biol.*, 120, 1250.
49 — GREVAL (S.-D.-S.), LOWE (J.), ROSE (R.) : Complement-fixation in Leprosy with Witebsky, Klingenstein and Kuhn (W.K.K.) Antigen : A new technic. — *Indian J. Med. Res.*, 1939, 26, 843-849.
50 — GREVAL (S.-D.-S.), SEN GRUPTA (P.-C.), NAPIER (L.) : Serological reactions in Kala-azar : Complement-fixation, False Wassermann reaction and Hight anti-complementary Titer. — *Indian J. Med. Res.*, 1939, 27, 181-190.
51 — GUILMON (J.) : Leishmaniose canine et antigènes tuberculeux. — *Bull. Acad. Vétér. France*, 1951, 24, 523-524.
52 — HEISH (R.-B.), GRAINGER (W.-E.), HARVEY (A.-E.-C.) : The isolation of a Leishmania from gerbils in Kenya. — *J. Trop. Med. and Hyg.*, 62, 158.
53 — HOARE (C.-A.) : Cutaneous Leishmaniosi critical review of recent Russian Work. — *Trop. Disease Bull.*, 1944, 41, 331-345.
54 — HOARE (C.-A.) : Discussion à propos du kala-azar de l'Est africain. — *Trans. Roy. Soc. Med. a. Hyg.*, 1959, 53, 136.
55 — KIRK (R.) : Primary cutaneous sore in case of Kala-azar. — *Trans. Roy. Soc. Med. a. Hyg.*, 1939, 32, 271.
56 — KIRK (R.) : Studies in Leishmaniasis in the Anglo-Egyptian Sudan. I. Epidemiology and general considerations. — *Trans. Roy. Soc. Med. a. Hyg.*, 32, 1939, 533.
57 — KIRK (R.) : Studies in Leishmaniasis in the Anglo-Egyptian Sudan. - VI. The evolution of Leishmania infections in man. — *Trans. Roy. Soc. Med. a. Hyg.*, 1944, 38, 61-70.
58 — KIRK (R.) : Studies in Leishmaniasis in the Anglo-Egyptian Sudan. - VII. Espundia in a monkey infected experimentally with Sudan Kala-azar. — *Trans. Roy. Soc. Med. a. Hyg.*, 1945, 38, 489-492.
59 — KIRK (R.) : Experimental differentiation of Leishmania. — *Parasit.*, 1950, 40, 58.
60 — KLIGLER (I.-J.) : The cultural and serological relationship of Leishmania. — *Trans. Roy. Soc. Med. a. Hyg.*, 1926, 19, 33.
61 — KOJEVNIKOV (P.-V.) : The absence of Cross-immunity between the two types of cutaneous Leishmaniasis. — *Med. Parasit. et Parasitic. Dis.*, Moscou, 1945, 14, 82-86.

62 — KUMAR (S.), KUMAR (A.), AGARWAL (K.-L.), MANGALIK (U.-S.) : A study of serum proteins in Kala-azar by filter paper electrophoresis. — *J. Indian Med. Ass.* 1958, 31, 1, 14-17.

63 — LATYSHEV (N.-I.), KRYUKOVA (A.-P.) : The genetic relationship between various species of Leishmania. — *Problems Region. Gen. Exp. Parasit. Med. Zool.* Moscou, 1953, 8, 24-25.

64 — LOWE (J.), GREVAL (S.-D.-S.) : Complement-fixation in Leprosy and other diseases by the Witebsky, Klingenstein, Kuhn (W.K.K.). — *Indian J. Med. Res.*, 1939, 26, 833-841.

65 — MAKARI (J.-G.) : Cephalin Cholesterol Floculation Test in Kala-azar. — *J. Trop. Med. Hyg.*, 49, 113-114.

66 — MANSON-BAHR (P.-C.-E.) : East African Kala-azar with special reference to pathology, prophylaxis, and treatment. — *Trans. Roy. Soc. Med. a. Hyg.*, 1959, 53, 123-136.

67 — MANSON-BAHR (P.-C.-E.), HEISH (R.-B.), GARNHAM (P.-C.-C.) : Studies in Leishmaniasis East Africa. The Montenegro test in Kala-azar in Kenya. — *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. a. Hyg.*, 1959, 53, 380-383.

68 — MENOLASINO (N.-J.), HARTMAN (E.) : Immunology and serology of some parasitic protozoan flagellates. - II. The hemoflagellates protozoa *L. donovani* and *T. cruzi*. — *J. Protozool.*, 1954, 1, 111-113.

69 — MOHIUDDIN (A.) : An investigation into relationship between the species (parasitic in man) of genus Leishmania (Ross, 1903). - I. A study of cultural characters and morphology with statistical analysis of relative measurements of various species. - II. The serological relationship and pathogenicity of various species. — *Indian J. Med. Res.*, 1952, 40, 123 et 171-192.

70 — MICHEL (A.) : Sur un cas de leishmaniose de la bouche observé en Algérie. — *Arch. Inst. Past.* Alger, 1954, 32, 92-95.

71 — MONSUR (K.-A.) : Alcoholic extracts of Kedrowsky's Bacillus as antigen for Complement-fixation Tests in Kala-azar. — *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. a. Hyg.*, 1956, 50, 1, 91-96.

72 — MONSUR (K.-A.), KHALEQUE (K.-A.) : Preparation of a purified antigen from Kedrowsky's bacillus for Complement-fixation Test for Kala-azar. — *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. a. Hyg.*, 1957, 51, 527-532.

73 — MUNIZ (J.) : Do valor da reaçâo de precipitina no diagnostico das formas agudas e subagudas da Doença de Chagas. — *Mem. Inst. Osw. Cruz*, 1947, 45, 537-549.

74 — MURANO (G.) : Sull interessamento del sistema reticolo-istiocitario nella Leishmaniosi interna. Il potere complementare nella Leishmaniosi interna. — *La Pediatria*, 1940, 47, 2, 83-89.

75 — NICOLI (R.-M.) : Essai sur la biologie des Phlebotomidæ. - 1re partie : Introduction : *Leishmaniasis donovani*. — Thèse Médecine Marseille, 1953.

76 — NUSSENZWEIG (V.), NUSSENZWEIG (R.), DE ALENCAR (J.-E.) : Leishmaniose visceral canina : reaçâo de fixaçâo do complemento com antigeno extraido do bacilo da tuberculose. — *Hospital*, Rio de Janeiro, 1957, 51, 325-332.

77 — NUSSENZWEIG (V.) : Reaçâo de fixaçâo do complemento para Leishmaniose visceral com antigeno extraido do bacilo tuberculose Tecnica, sensibilidade e especifidade. — *Hospital*, Rio de Janeiro, 1957, 51, 217-226.

78 — NUSSENZWEIG (V.) : Valor da reaçâo de fixaçâo do complemento para Leishmaniose visceral com antigeno extraido do bacilo de tuberculose. - II. Relaçâo entre a reatividade do sôro e os dados clinicos. - III. Variaçâo da reatividade sérica com o tratamento especifico. - IV. Inibiçâo da reaçâo por excesso de sôro. — *Rev. Brasil. Malar.*, 1958, 10, 251-274.

79 — PAROT (L.), LESTOQUARD (F.) : Sur quelques détails de structure des leishmania. — *Bull. Soc. Path. Exot.*, 27, 541.

80 — PELLEGRINO (J.), BRENER (Z.), SANTOS (U.-M.) : Complement-fixation Test in Kala-azar using Mycobacterium butiricum antigen.

— *J. Parasitology*, 1958, 44, 645.

81 — PELLEGRINO (J.), BRENER (Z.), JACOMO (R.) : A reação de precipitina na fase aguda da Doença de Chagas. — *Rev. Brasil. Malar.*, Rio de Janeiro, 1956, 8, 247-252.

82 — PELLEGRINO (J.), BRENER (Z.) : Reação de fixação do complemento com sangue dessecado no diagnostico do Calazar canino. — *Rev. Brasil. Malar.*, Rio de Janeiro, 1958, 10, 39-40.

83 — PELLETIER-DUTEMPLE (P.) : Un cas de leishmaniose buccale. — *Rev. Franç. Odonto-Stomatol.*, 1954, 1, 777.

84 — PESSOA (S.-B.), BARRETO (M.-P.) : Contribuçâo para o estudo da immunidade da Leishmaniose tegumentar americana. — Reuniâo Anual dos Dermato-Sifil. Brasil, Rio de Janeiro, 26-28 sept. 1944 1945, 137-151.

85 — PESSOA (S.-B.), BARRETO (M.-P.) : Leishmaniose tegumentar amiracana. — Imp. Nacional, Rio de Janeiro, Brasil, 1948, 527.

86 — RANQUE (J.) : Quelques problèmes étiologiques et épidémiologiques concernant les leishmanioses viscérales. — *Gaz. Méd. France*, 1957, 64, 1057-1064.

87 — RANQUE (J.) : Quelques points de l'épidémiologie des leishmanioses Communication orale.

88 — RANQUE (J.), DEPIEDS (R.), COLLOMB (H.), MATHURIN (J.), FAURE (A.) : L'intradermo-réaction à antigène *T. equiperdum* dans certaines leishmanioses humaines et animales. — *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1958, 51, 504-506.

89 — RANQUE (J.), RANQUE (M.), CABASSU (H.) : Le thymol-test de Mac Lagan dans les leishmanioses humaines et animales. — *C.R. Soc. Biol.*, 1949, 143, 1133-1134.

90 — RANQUE (J.), DEPIEDS (R.), NICOLI (R.-M.) : Les phénomènes d'immunité dans les leishmanioses. — *Path. Biol.*, 1960, 8, 1-2, 99.

91 — ROMANA (C.), CONEJOS (M.) : Intradermo reaccion con antigeno de *S. cruzi* en Leishmaniasis tegumentaria americana. — *Ann. Inst. Med. Reg. Tucuman*, 1946, 1, 3, 289-296.

92 — ROMANA (C.), GIL (J.) : Reaccion de fijacion de complemento con antigeno de cultura de *S. cruzi* en 500 sueros humanos. — *Ann. Inst. Med. Ref. Tucuman*, 1946, 1, 3, 297.

93 — ROTBERG (A.) : Contribuçâo para o estudo da alergia na Leishmaniose tegumentar americana. — *Rev. Hosp. N.S. Aparecida*, 1952, 5, 88.

94 — ROTBERG (A.) : Una nova preparaçâo para estudo alergico da Leishmaniose tegumentar americana : hidrolisado de leptomonas. — *Rev. Paul. Med.*, 1951, 39, 463.

95 — ROY (A.-N.), BANERJEE (G.), BANERJEE (B.-N.) : A Preliminary investigation on the Complement-fixation Reaction in dermal Leishmaniasis. — *Ann. Bioch. a. Exper. Med.*, Calcutta, 1955, 15, 109 112.

96 — SALLES GOMES (L.) : A intradermo reaçâo de Montenegro na Leishmaniose e otras pesquizas affins. — *Brasil Medico*, 53, 49, 1079.

97 — SANCHIS BAYARRI (V.), MARCO AHUIR (R.) : Sobre el sierodiagnostico de kala-azar con el antigeno metilico tuberculose. — *Med. Colonial*, Madrid, 1948, 12, 279-282.

98 — SAGHER (F.), VERBI (S.) ZUCKERMAN (A.) : Immunity to reinfection following recovery from cutaneous leishmaniasis (oriental sore). — *J. Invest. Derm.*, 1955, 24, 417-421.

99 — SAUTET (J.) : Faculté Médecine, Marseille. — Communication orale.

100 — SENEKJE (H.-A.) : On the polysaccharide of *Leishmania tropica*. — *Amer. Jl Hyg.*, 1941, 34, 63-66.

101 — SENEKJE (H.-A.) : Hématologie and immunologie studies on natural and induced Leishmaniasis in Paretics. — *Amer. Jl Trop. Med.*, 1943, 23, 53-58.

102 — SENEKJE (H.-A.), LEWIS (R.) : In vitro effects of specific immune blood on certain blood and tissue flagellates. — *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.*, 1945, 59, 185-188.

103 — SEN GUPTA (P.-C.) : A Complement-fixation Test for Kala-azar. — *Indian Med. Gaz.*, 1943, 78, 336-339.
104 — SEN GUPTA (P.-C.) : The value of the Complement fixation Test in the diagnosis of Kala-azar. — *Indian Med. Gaz.*, 1944, 79, 465-469.
105 — SEN GUPTA (P.-C.) : Complement-fixation Test with Witebsky, Klingenstein, Kuhn (W.K.K.) or similar antigen : a modified technique. — *Indian Med. Gaz.*, 1945, 80, 396-398.
106 — SEN GUPTA (P.-C.), DAS GUPTA (C.-R.) : Cutaneous lesions following inoculation of live culture of *L. donovani* in man. — *Indian Med. Gaz.*, 1951, 86, 6.
107 — SEN GUPTA (P.-C.) : Observations on Post Kala-azar Dermal Leishmaniosis. — *Rev. Brasil. Malar.*, 1956, 8. 175-186.
108 — SEN GUPTA (P.-C.), ADHIKARI (S.-L.) : Observations on the Complement-fixation Test for Kala-azar. — *J. Indian Med. Ass.*, 1952, 22, 89-93.
109 — SEN GUPTA (P.-C.), RAO (S.-S.), LAHIRI (D.-C.), BHATTACHARYYA (B.) : Electrophoretic Pattern of Kala-azar serum. — *J. Indian Med. Ass.*, 1953, 22, 433-435.
110 — STAUBER (L.-A.), OCHS (J.-Q.), COY (N.-H.) : Electrophoretic pattern of serum proteins of chinchillas and hamsters infected with *L. donovani*. — *Exper. Parasit.*, 1954, 3, 325-335.
111 — TAUB (J.) : The effect of normal human serum on Leishmania. — *Bull. Res. Counc. Israel* 1956, 6E, 55-57.
112 — TRINCAO (C.) : Valor da clorido-gelificaçâo do sero no diagnostico di Calazar. — *Ann. Inst. Med. Trop.*, 1948, 5, 135.
113 — VARGUES (R.), RAFFI (A.) : Intérêt de la fiche réticulo-endothéliale de Sandor dans le diagnostic, le pronostic et le contrôle thérapeutique du Kala-azar infantile. — *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1953, 46, 222-230.
114 — WENG (H.-G.), CHUNG (H.-L.), HOU (T.), HO (L.) : A simplified antigen for Kala-azar Complement-Fixation Test with observations in 742 cases. — *Chinese Med. J. Peking*, 1953, 71, 328-333.
115 — ZDROWSKI (P.), WOSKRESSENSKI (B.) : Essai sérologique dans la leishmaniose viscérale et canine par fixation du complément. — *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1930, 23, 1028.
116 — ZDROWSKI (P.), WOSKRESSESKI (B.) : Sérologie comparée des leishmanioses humaines et canine. — *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1931, 24, 37.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers Condisciples, devant l'effigie d'Hippocrate,

Je promets et je jure, au nom de l'Etre Suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail ; je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine, dès la conception.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leur père.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes Confrères si j'y manque.